

【目的】 全身性エリテマトーデス (SLE) は若年女性に多く発症し、皮膚、腎臓、精神などを侵す代表的自己免疫性疾患の一つである。若年に発症するにも関わらず 10 年生存率は 90%前後と一般人口に比較して低い。精神神経ループス (NPSLE) は SLE の最も重要な臓器病変である。病態は不明で積極的治療にもかかわらずしばしば高次機能障害等の後遺症を残し、病態解明と新規治療開発が求められている。NPSLE 患者の脳細胞を得ることは非常に困難であり、SLE モデルマウスもヒトとは異なる点も多い。近年人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を用いてミクログリアへ分化できることが報告された。本研究では NPSLE 患者から iPS 細胞を樹立し、ミクログリアへ分化させることで NPSLE の新たな病態を明らかにすることを目的とした。

【方法】 NPSLE 患者の全血 20 ml から、比重遠心法にて末梢血単核球を分取し、Interleukin-6 (IL-6)、stem cell factor (SCF)、Thrombopoietin (TPO)、Fms-like tyrosine kinase 3 (Flt-3) 含有培地で 4 日間培養した。その後センダイウイルスベクターを用いて OCT3/4、SOX2、KLF-4、L-MYC を導入し、感染から 3 日後にフィーダー細胞上に播種、培養を継続することで iPS 細胞を樹立した (図)。樹立した iPS 細胞は、未分化状態の評価のため Alkaline Phosphatase (ALP) 染色、ならびに iPS 細胞未分化マーカーを用いた蛍光免疫染色を、三胚葉全てへの分化能保持を確認するため三胚葉分化試験を実施した。続いてミクログリアへの分化を試みた。

【結果】 NPSLE 患者由来 iPS 細胞の樹立に成功した。ALP 染色、ならびに iPS 未分化マーカーを用いた蛍光免疫染色により、iPS 細胞が未分化状態であることを、また三胚葉分化試験より樹立した iPS 細胞は多分化能を保持することが確認された。今後分化させたミクログリアを用いた機能解析を行っていく。

樹立した精神神経ループス患者由来 iPS 細胞の例

