

## 論文内容の要約

論文名	Metabolic Signature of MELAS/Leigh Overlap Syndrome in Patient-specific Induced Pluripotent Stem Cells Model
氏名	服部 妙香
<p>【背景】 MELAS/Leigh Overlap 症候群の原因はミトコンドリア呼吸鎖の障害であるが、その障害が細胞レベルでの代謝にどのような影響があり、またどのように臨床症状を引き起こすのかは未解明な部分が多い。</p> <p>【目的】 我々は、MELAS/Leigh Overlap 症候群の患者より誘導した人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の代謝特性を、ガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC-MS) を用いて分析した。</p> <p>【方法】 ミトコンドリア変異 (m. 10191T&gt;C) を持つ MELAS/Leigh Overlap 症候群患者の皮膚線維芽細胞より、ミトコンドリア遺伝子変異のヘテロプラスミーの程度が高い iPS 細胞 (ND3<sup>high</sup>-iPSC) とヘテロプラスミーの程度が低い iPS 細胞 (ND3<sup>low</sup>-iPSC) の同質遺伝的な iPS 細胞を作製した。皮膚線維芽細胞、iPS 細胞、iPS 細胞を分化させた細胞を GC-MS で分析し、主成分分析で相違を解析した。</p> <p>【結果】 GC-MS を用いて皮膚線維芽細胞と iPS 細胞より約 40 種類の代謝産物を同定した。皮膚線維芽細胞と iPS 細胞は区別が可能で、乳酸とプロリンがその区別に寄与していた。皮膚線維芽細胞の比較では、対照と患者細胞に相違を認めなかった。しかし、iPS 細胞で比較すると、患者より誘導した変異ミトコンドリアのヘテロプラスミーの程度の高い ND3<sup>high</sup>-iPSC と、ヘテロプラスミーの程度の低い ND3<sup>low</sup>-iPSC・対照 iPS 細胞の区別が可能であった。区別に寄与した代謝産物は、主としてピルビン酸、リンゴ酸、パルミチン酸、ステアリン酸、乳酸であった。代謝産物に特性が認められたのは、未分化状態の iPS 細胞での解析のみで、iPS 細胞を分化させた細胞では明らかな相違は認めなかった。</p> <p>【結論】 患者由来の iPS 細胞を作製、解析することで、ミトコンドリア呼吸鎖病に特徴的な代謝経路の存在が示唆された。</p>	