

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の病態解明と科学的診断・治療法の開発
2. 研究開発代表者： 伊藤 雅之 (国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター)
3. 研究開発の成果： 本研究課題では、臨床研究と病態研究の両面から取り組んだ。

(1) 臨床研究

1. 疫学調査：全国の小児科、小児神経科を対象に疫学調査を行った。その集計から、ジュベール症候群/ジュベール症候群関連疾患 (JS/JSRD) の全数と実態の解明を進め、患者データベースを作成する。
2. 遺伝子診断の確立： JS/JSRD の既知 24 原因遺伝子の DNA シークエンス解析を次世代シークエンサー (Ion Torrent, Life Technologies 社) とサンガー法による遺伝子解析の結果を比較し、ターゲットシークエンス解析の効率性を検証している。
3. 生物マーカーの検証：現在作成している患者データベースから患者を抽出し、様々な年齢と重症度の尿中 $\beta 2\text{MG}$ を測定し、多変量解析を行っている。
4. 診療ガイドラインの作成：上記データによる診断基準策定と診療ガイドラインを作成中である。

(2) 病態研究

1. 細胞生物学的研究：(患者線維芽細胞による) (A) 繊毛機能障害の表現型解析：④ 繊毛の微細構造、⑤ 細胞移動と細胞骨格動態、⑥ 細胞周期と細胞分裂を評価している。具体的には、④ 繊毛の構造蛋白質と GPCR の免疫細胞化学、ウェスタンブロット、定量 PCR、電子顕微鏡による微細構造の観察、⑤ EGFP 結合細胞骨格蛋白質発現による細胞機能の評価を行なっている。(B) Hedgehog、Wnt/PCP 活性や Wnt/ β カテニン活性、FDGFR α などの成長因子関連受容体の発現解析と回復実験による機能障害の証明と治療法の開発を行う。(C) JS/JSRD 患者の iPS 細胞を作成し、神経細胞へ分化誘導を確立した。
2. モデル動物の作成と解析：JS/JSRD 遺伝子変異と同様の変異を CRISPR/Cas9 技術を用いて疾患モデルマウスを作成している。現在、4 週齢のマウスを解析し、網膜の形態学的異常があることがわかった。今後、脳、腎、網膜などについて年齢別に変化を追い、発達発生学的、形態学的解析を行っている。さらに、この結果とヒト疾患の変化とを比較し、モデルマウスの疾患性を検証している。

当該施設の倫理問題等検討委員会などにおいて、ヒト臨床研究および遺伝子診断、iPS 細胞研究に関する承認を得ている。

4. その他
特になし。