

先天性脱髄疾患の原因となるオリゴデンドロサイトの細胞死を防ぐマイクロRNAを発見

— 小児脱髄疾患の新たな治療候補分子の同定 —

発達障害研究所 細胞病態研究部の榎戸 靖 室長（責任研究者）、稲村直子 主任研究員（筆頭研究者）らの研究グループは、川崎医科大学 松田純子教授、新潟大学 竹林浩秀教授らとの共同研究により、先天性脱髄疾患 クラッベ病の原因であるオリゴデンドロサイトの細胞死を防ぐマイクロRNA^{※1}を見い出しました。

クラッベ病^{※2}は乳幼児期に発症し、多くは2歳までに死亡する遺伝性の脱髄疾患^{※3}です。本疾患は、今から40年ほど前に日本人研究者らによって提唱された『サイコシン仮説』と呼ばれる有力な病態仮説に基づき（参考文献1）、これまで国内外で数多くの研究が進められてきました。しかしながら、今尚、発症の病態メカニズムは明らかでなく、有効な治療法の開発には至っていません。

榎戸室長らの研究チームは、それまで困難とされていたクラッベ病マウスのオリゴデンドロサイト^{※4}の純粋培養系を確立し（参考文献2）、マイクロRNAの一つであるmiR-219の発現低下が、オリゴデンドロサイトの細胞障害の原因であることを突き止めました。さらに、miR-219を人為的に補うことで、それらが回復することを証明しました。

本研究結果から、miR-219が小児期に発症する脳白質障害の有力な治療候補分子となることが期待されます。本研究の成果は、国際神経病理学会機関誌「Brain Pathology」（2021年4月6日付の電子版）に掲載されました。

【発表論文】

掲載誌名： Brain Pathology

(国際神経病理学会機関誌、2019年インパクトファクター 5.568)

論文タイトル： Reduction in miR-219 expression underlies cellular pathogenesis of oligodendrocytes in a mouse model of Krabbe disease.

(miR-219の発現低下は、クラッベ病モデルマウスにおけるオリゴデンドロサイトの病態発症に関与する)

著者： 稲村直子 (愛知県医療療育センター)、郷 慎司 (川崎医科大学)、渡辺 昂 (川崎医科大学)、高瀬弘嗣 (名古屋市立大学)、高倉伸幸 (大阪大学)、中山敦雄 (愛知県医療療育センター・名古屋大学)、竹林浩秀 (新潟大学)、松田純子 (川崎医科大学)、榎戸 靖 (愛知県医療療育センター)

DOI： 10.1111/bpa.12951.

論文 URL： <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bpa.12951>

【参考文献】

1. Igisu H, Suzuki K, 1984. Progressive accumulation of toxic metabolite in a genetic leukodystrophy. *Science* **224**, 753–755.
2. Inamura N, Kito M, Go S, Kishi S, Hosokawa M, Asai K, Takakura N, Takebayashi H, Matsuda J, Enokido Y, 2018. Developmental defects and aberrant accumulation of endogenous psychosine in oligodendrocytes in a murine model of Krabbe disease. *Neurobiology of Disease* **120**, 51-62.

【用語説明】

※1 マイクロRNA

遺伝子発現を抑制する効果を持つ19～24塩基程度の一本鎖RNA。ゲノム上にコードされているが、タンパク質へは翻訳されないノンコーディングRNAの一つ。標的とするmRNAに結合し、その発現制御を行うことで、分化、細胞増殖、アポトーシスなど様々な生命現象に深く関与することが知られる。

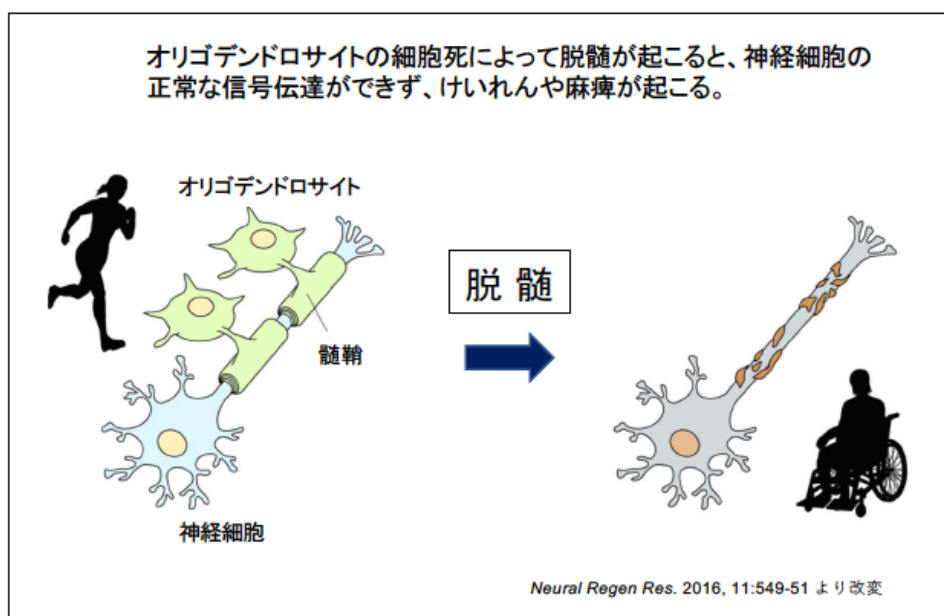
※2 クラッベ病

指定難病の一つ。別名「グロボイド細胞白質ジストロフィー」とも呼ばれる難治性稀少疾患。髄鞘に多量に存在するガラクトシルセラミドという糖脂質を分解する酵素(ガラクトシルセラミダーゼ)の遺伝子変異により発症し、易刺激性(些細なことでイライラすること)、

精神運動発達遅滞、退行、てんかん等を主たる症状とする。現在のところ根治療法はなく、患者の多くは通常2歳までに死に至る。患者の脳には、サイコシンと呼ばれる毒性物質（正確には、ガラクトシルセラミドのリゾ体）が蓄積し、これがオリゴデンドロサイトを死滅させることが原因とされるが、その病態メカニズムは長らく不明であった。

※3 脱髄疾患

神経細胞がおこなう電気信号の伝達（跳躍伝導）に必要な、髄鞘を作る細胞が障害されて起こる疾患の総称。髄鞘を作る細胞には、中枢神経系ではオリゴデンドロサイト、末梢神経系ではシュワン細胞がある。脱髄が起こると正常な情報伝達ができなくなり、運動障害や知覚障害が生じる。



※4 オリゴデンドロサイト

神経軸索の髄鞘化を担うグリア細胞。オリゴデンドロサイトに異常が生じると、髄鞘が障害され、跳躍伝導と呼ばれる速い速度の神経伝達ができなくなる。