

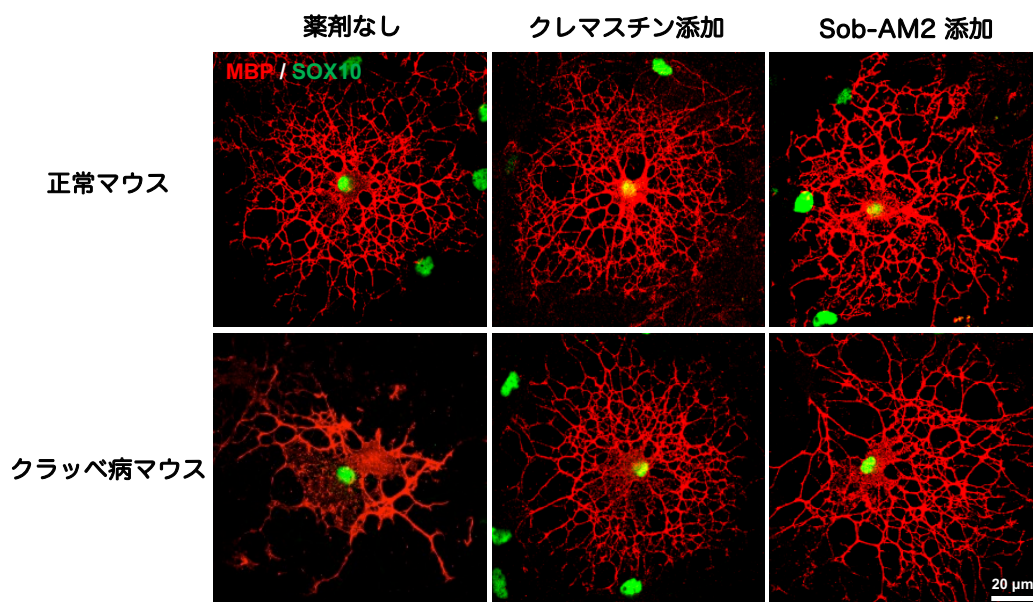
## 遺伝性脱髄疾患の原因となる脳細胞の死を防ぐ薬を発見しました — 小児脱髄疾患の治療薬開発への新たな道筋 —

愛知県医療療育総合センター発達障害研究所の研究グループは、名古屋市立大学、川崎医科大学との共同研究により、クラッペ病<sup>※1</sup>の原因となる脳細胞（オリゴデンドロサイト<sup>※2</sup>）の死を防ぐ新たな薬剤を発見しました。

クラッペ病は、その多くが乳幼児期に発症し、2歳までに死亡する難治性の脱髄疾患<sup>※3</sup>です。本疾患は、およそ100年前に初めて報告され（文献1）、過去60年以上にわたり多くの研究が国内外で進められてきました。しかし、その発症メカニズムには不明な点が多く、未だ有効な治療薬の開発には至っていません。こうした中、当研究グループは、クラッペ病のマウスを用い、脱髄の原因となるオリゴデンドロサイトの細胞死が既存の抗ヒスタミン薬（クレマスチン）や、甲状腺ホルモン模倣薬（Sob-AM2）によって顕著に抑えられることを突き止めました。

今回の成果は、すでにヒトでの安全性や他の疾患への有効性が知られる薬の中から、治療が困難な別の疾患の薬を効率的に見つけ出す、ドラッグ・リポジショニング（既存薬再開発）<sup>※4</sup>の観点からも、非常に重要な知見と考えられます。

本研究の内容は、先天性代謝異常症学会・国際英文機関誌「Molecular Genetics and Metabolism」（2024年7月号）に掲載されます。



### 図の説明：

クレマスチンや Sob-AM2 の添加により、クラッペ病マウスのオリゴデンドロサイト（下段左端の細胞）は、正常マウス（上段の細胞）と同様にまで回復する。

## 【発表論文】

掲載誌名： Molecular Genetics and Metabolism (先天性代謝異常症学会・国際英文機関誌)

論文タイトル： Promyelinating drugs ameliorate oligodendrocyte pathologies in a mouse model of Krabbe disease.

(髄鞘形成促進薬はクラッベ病モデルマウスのオリゴデンドロサイトの病態を改善する)

著者： 稲村直子 (愛知県医療療育総合センター)、河合妙子 (愛知県医療療育総合センター)、渡辺 昂 (川崎医科大学)、青木啓将 (名古屋市立大学)、青山峰芳 (名古屋市立大学)、中山敦雄 (愛知県医療療育総合センター・名古屋大学)、松田純子 (川崎医科大学)、榎戸 靖 (愛知県医療療育総合センター)

DOI： 10.1016/j.ymgme.2024.108497

論文 URL：

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719224003810?via%3Dihub>

## 【参考文献】

1. Krabbe K, A new familial, infantile form of brain sclerosis. *Brain*, **39**, 74-114 (1916).
2. Inamura N, Kito M, Go S, Kishi S, Hosokawa M, Asai K, Takakura N, Takebayashi H, Matsuda J, Enokido Y, Developmental defects and aberrant accumulation of endogenous psychosine in oligodendrocytes in a murine model of Krabbe disease. *Neurobiology of Disease*, **120**, 51-62 (2018).
3. Inamura N, Go S, Watanabe T, Takase H, Takakura N, Nakayama A, Takebayashi H, Matsuda J, Enokido Y. Reduction in miR-219 expression underlies cellular pathogenesis of oligodendrocytes in a mouse model of Krabbe disease. *Brain Pathology* 2021 Sep;31(5):e12951 (2021).

## 【用語説明】

### ※1 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希少疾患。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誘導体）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には依然不明な点が多い。

## ※2 オリゴデンドロサイト

脳細胞の一つで、神経細胞が素早い信号伝達を行うために必要な「髄鞘」という構造を作る。

## ※3 脱髄疾患

オリゴデンドロサイトなどに異常が生じ「髄鞘」が失われることを脱髄と言い、それが原因で引き起こされる疾患の総称。神経細胞の信号伝達が損なわれ、運動障害や知覚障害の症状を示す。近年、知的障害や発達障害の発症にも脱髄が関与することが明らかとなっている。

## ※4 ドラッグ・リポジショニング

ドラッグ・リプロファイリングあるいは既存薬再開発とも呼ばれる。ある疾患に有効な既存薬や実用化されなかった薬の中から、他の疾患に有効な薬効を新たに見つけ出すこと。

新薬を開発する際、副作用や体内での働きが不明なことが多い。しかし既存薬であれば、ヒトの体内動態や安全性が確認されているため、他の疾患の治療薬として実用化できれば開発コストやリスクの削減につながる。近年、国内外の新薬開発研究において注目されている。