

201128097B

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服事業

ペリツェウス・メルツバッハー病の診断  
及び治療法の開発に関する研究

平成 22 年度 ～ 平成 23 年度

総合研究報告書

研究代表者 田上 昭人

平成 24 (2012) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

ペリツェウス・メルツバッハー病の診断及び治療法の開発

研究代表者 田上昭人 国立成育医療センター研究所薬剤治療研究部 部長

**研究要旨** Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) およびその類似疾患 (PMLD) は、中枢の髄鞘 (ミエリン) 形成不全の遺伝性疾患の一つである。中枢神経系グリア細胞に病変を持つため、脱髄の起こる部位によっては重篤な障害を来す。しかし、稀少疾病であるがゆえ、現在までのところ有効な根治療法が開発されていない。原因遺伝子として、PMD では中枢ミエリンの約 50%を構成する蛋白質の一つである Proteolipid Protein 1 (PLP1)が、PMLD では細胞間架橋蛋白質である GJC2(別名 GJA12 または connexin47)、シャペロン蛋白質の HSPD1(別名 HSP60) や機能未知の蛋白質である FAM126A などが報告されている。本研究では、これらの疾患に対する治療法を開発するため、初年度に脱髄による細胞変性を *in vitro* で忠実に再現できるグリア細胞と神経細胞の病態共培養系を構築した。その後、このモデル系を用いて、shRNA ライブラリーや化合物ライブラリーから治療薬標的候補分子を同定した。最終年度は、スクリーニングによって明らかとなった候補分子の生体内での評価を行うための技術開発を行った。さらに、PMLD の病態モデル系の構築するため、Hyccin に焦点をあて、遺伝子改変動物の作製および細胞内における機能解析を行った。このように本研究では、*in vitro* のスクリーニングから生体内への評価を迅速に進めることができるため、遺伝性ミエリン形成不全疾患治療法開発に貢献するものと考えられる。

研究分担者

山内淳司 国立成育医療センター  
研究所薬剤治療研究部 室長  
宮本幸 国立成育医療センター  
研究所薬剤治療研究部 研究員  
鳥居知宏 国立成育医療センター  
研究所薬剤治療研究部 研究員

A. 研究目的

先天性の中枢ミエリン形成不全疾患として、Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) およびその類似疾患 (PMLD) などが知られている。現在、国内におよそ 100 家系の患者が報告されている。これらの疾患では、個人差があるものの、脱髄の起こる部位によって、運動障害、言語障害、視神経の萎縮、精神発達の

退行などがみられ、進行性の症例が多くを認められている。これまで、欧米を含めた各国において髄鞘変性に対する治療が試みられているが、その方法は神経保護薬物ないし蛋白質性増殖因子の投与という対症療法にとどまり、創薬に成功した髄鞘変性に有効な根治薬はきわめて少ない。

PMD の約 70-80%の患者では、中枢グリア細胞の主要なミエリン構造蛋白質である Proteolipid protein 1 (PLP1) 蛋白質が原因遺伝子産物として報告されている。また近年、PMLD においても、GLC2(別名 GJA12 または connexin47)、HSPD1 (別名 HSP60) や FAM126A などの

原因遺伝子の報告がなされ始めている。そこで、本研究では PMD および PMLD の病態分子機構の解明とそれを基盤とした治療薬開発を目的とし、独自に構築した中枢グリア細胞と神経細胞の病態共培養系を用いて、治療標的分子の探索を行ってきた。

初年度は、我々が独自に開発してきた、*in vitro* の病態発症培養系を利用して、shRNA ライブラリーや化合物ライブラリーによる PMD 治療薬標的候補分子のスクリーニングシステムの構築、それを用いた標的分子の同定を進めてきた。最終年度は、これまでのスクリーニングによって明らかになった標的候補分子のうち、キナーゼの生体内における検証を行うための技術開発に着手した。これに加え、PMLD にも焦点を広げ、なかでも原因遺伝子の一つとして同定されている、機能未知の蛋白質 Hyccin に着目し、その遺伝子改変動物の作製および細胞生物学的の解析を行った。

## B. 研究方法

### (1) PMD を模倣する *in vitro* 病態共培養系

神経細胞は、胎生 15 日目のラットおよびマウスの後根神経節から単離した。単離後、0.25%トリプリンで処理し、細胞を分散させ、I 型コラーゲン基質でコートした 25 mm カバーガラス上に神経細胞をまいた。神経細胞以外の繊維芽細胞などの除去を行うため、2、3 日おきにフルオロウリジンを含む神経栄養因子入りの培養液で 2、3 週間ほど培

養した。これによって、高純度の神経細胞が得られる。

中枢グリア細胞のオリゴデンドロサイトは、本研究の初年度に我々のグループが独自に開発・改変した、胎児ラット大脳からの単離法を用いて精製した。胎生 15 日のラット大脳を摘出し、0.25%トリプシンで組織を分散させ、血清入りの MEM 培養液で懸濁し、ポリリジン (PLL) でコートとした細胞培養皿にまいた。1 週間後に一度継代し、さらに 1 週間培養後、0.05%トリプシンで細胞をはがし、ペトリ皿にまいた。この一連の培養・継代により、オリゴデンドロサイト前駆細胞が約 90–95%まで精製される。ペトリ皿にまいた 2 日後、10 ng/ml PDGF および 10 ng/ml bFGF などの増殖・栄養因子入りの培養液に変換し、さらに 2 日間培養した。この過程で、オリゴデンドロサイト前駆細胞が特異的に増殖する。これをオリゴデンドロサイト前駆細胞として用いた。

PMD を模倣する病態共培養系は、上記で得られたオリゴデンドロサイト前駆細胞に、PLP1 をコードするレトロウイルスを感染させることから始まる。一定の MOI 値で調整したレトロウイルス懸濁液を 1 時間、増殖・栄養因子入りの培養液中でオリゴデンドロサイトに感染させた。その後、培地交換を行い、1 晩、増殖・栄養因子入りの培養液で培養した。このレトロウイルスは、PLP1 蛋白質と共に ZsGreen という緑色蛍光蛋白質を共発現するため、ウイルスに感染した細胞を蛍光顕微鏡下で容易に判別することができる。このよう

にして、PLP1 を多量発現したオリゴデンドロサイト前駆細胞を 0.05%トリプシンで細胞をはがし、2、3 週間培養して精製された神経節細胞の神経軸索上にまいた。この状態で共培養すると、次第にオリゴデンドロサイト前駆細胞が神経軸索に沿って増殖する。2-3 日間増殖させたのち、30 ng/ml T3 および 40 ng/ml T4 ホルモンを添加した栄養因子入りの培養液に変換することで分化誘導を行った。

## (2) PLP1 による細胞変性度の判定

(1) でオリゴデンドロサイトと神経細胞の共培養を 2-3 週間行ったのち、4%パラホルムアルデヒドを用いて細胞を固定し、界面活性剤入りの緩衝液で浸透させ、蛍光標識した抗ミエリン塩基性蛋白質 (MBP) 抗体を用いて染色を行った。ZsGreen を発現しているオリゴデンドロサイトの数を計測し、そのうちの MBP 陽性細胞をカウントした上で、統計学的処理を行った。

## (3) 化合物ライブラリーを用いた治療薬標的分子のスクリーニングとその候補分子の同定

PLP1 過剰発現により誘導されたミエリン形成不全を改善する標的分子を明らかにするために、(1) の病態共培養系を用いて、化合物ライブラリーを PLP1 レトロウイルス感染時にオリゴデンドロサイト前駆細胞に同時に添加し、精製した神経軸索上でのせ、分化誘導を行った。ライブラリーの効果は(2)の方法により判定し、PLP1 によるミエリン

形成不全を改善する効果の得られた共培養に関して、そのサンプルから total RNA を抽出し、ダイレクトシーケンスなどにより、標的分子候補を同定した。さらにその後、標的候補分子に対する shRNA をコードする発現ベクターを作製し、病態共培養モデルに還元することで、その効果を検証した。

## (4) 標的分子の機能が障害された遺伝子改変動物の作製

(3) において、PMD 病態共培養系を用いて同定した治療薬候補のうち、細胞分化や生存に深く関わるキナーゼの効果を *in vivo* レベルで検証するために、キナーゼの機能が障害されたマウスの作製に着手した。標的分子の機能を障害することにより、ミエリン形成が促進されることが予測できるが、今回標的とするキナーゼはマウスの大部分の組織の発現しているため、機能障害がマウスの生存に影響を与える可能性がある。そのため、髄鞘形成グリア細胞特異的に標的キナーゼを障害できるトランスジェニックマウスを作製することとした。具体的なトランスジーンの配列は、グリア細胞に特異的に発現するプロモーター、機能欠失型キナーゼをコードする配列、蛍光蛋白質 GFP を発現するための配列、人工複合型プロモーター、EF1 転写終了シグナルと続く。

## (5) PMLD を模倣する病態共培養系の構築

PMLD では数個の病態原因遺伝子が同

定されているに過ぎず、PMD と比較して研究が進んでいない。なかでも、Hyccin に関しては、患者における変異が報告されているに過ぎず、その生化学的特徴や細胞レベルでの性質でさえも不明のままである(2012年3月現在)。そこで、PMLD、特に Hyccin による病態共培養系を構築するための準備段階として、Hyccin 蛋白質がオリゴデンドロサイトのミエリン形成に及ぼす影響について解析を行った。細胞に Hyccin 遺伝子を過剰発現させた後、判定は、(2)と同様の方法を用いて行った。

#### (6) PMLD 原因遺伝子の機能解析

PMLD では数個の病態原因遺伝子が同定されているに過ぎず、PMD と比較して研究が進んでいない。なかでも、Hyccin に関しては、患者における変異が報告されているに過ぎず、その生化学的特徴や細胞レベルでの性質でさえも不明のままである(2012年3月現在)。そこでまず、(4)で使用したグリア細胞特異的なプロモーター下流に、患者で報告されている変異を有する Hyccin 遺伝子を挿入したベクターを作製した。その後、そのトランスジーンをマウス受精卵へインジェクションした。

これと並行し、Hyccin を哺乳動物細胞内で発現する GFP 蛍光蛋白発現ベクターに挿入し、Hyccin の細胞内局在に焦点をあて、解析を進めた。細胞内に過剰発現させた野生型 Hyccin および変異型 Hyccin の局在を調べるため、前回まで用いた細胞内小器官マーカー抗体の種類を増やし、GFP との共染色を

行うことで、判定を行った。また、それらの共局在の割合を数値化するために、画像を取り込み統計解析処理を行った。

(倫理面への配慮)

組換え DNA 実験や *in vitro* での非増殖性ウイルスの感染実験に関しては、独立行政法人国立成育医療研究センター研究所組換え DNA 実験委員会を通して承認を得ており、その規則を遵守し実験を行っている。

また、実験動物及び遺伝子改変動物の取り扱いに関しては、同研究センター研究所動物実験委員会で承認を得ており、3R を遵守し実験を行っている。

### C. 研究結果

#### (1) PMD による細胞変性を再現する病態共培養系の構築

中枢グリア細胞であるオリゴデンドロサイトと神経細胞の共培養方法に関する報告はこれまでにほとんどなされていなかった。そこで、本研究では初年度に、B. (1), (2)にある共培養法および PMD を *in vitro* で再現する簡便・迅速かつ独自の病態模倣共培養系の構築に成功した。

#### (2) 病態共培養系を用いた治療標的分子のスクリーニング

初年度は、(1)で構築したモデルを用いて、化合物ライブラリーおよび線状型 RNA (shRNA) ライブラリーから、治療標的分子のスクリーニングと同定を進めた。その結果、標的分子候補を数

個同定することに成功した。さらにその後、標的候補分子に対する shRNA をコードする発現ベクターを作製し、病態共培養モデルに還元することで、その効果を検証した（現在も継続中）。

### (3) PMD による細胞変性を改善する標的分子であるキナーゼの生体内での検証

現在までに標的分子の機能阻害型トランスジーンを作製を終え、今後マウス受精卵へのインジェクションを実施予定である。その後、PMD の原因遺伝子である PLP1 を過剰発現しているマウス（PMD を模倣する病態マウス、当研究所動物施設で飼育中）と交配を行うことにより、標的キナーゼの生体内での効果を検証していく予定である。

### (4) PMLD 原因遺伝子の点変異型トランスジェニックマウスの作製

トランスジーンを作製を終了し、一般的なトランスジェニックマウスの作製法に従い、マウス受精卵へのインジェクションを行った。F0 世代でジェノタイプングを行ったところ、14 匹中 1 匹で外来性由来の Hyccin 遺伝子の過剰発現を確認することができた。しかし、F1 世代で Hyccin を過剰発現するマウスを確認することができなかった。

### (5) PMLD 原因遺伝子の細胞機能解析

Hyccin 野生型および変異型の細胞内局在を観察した結果、野生型と比較し、変異型 Hyccin が主に小胞体に多量に蓄積していることが判明した。また、

Hyccin 蛋白質をオリゴデンドロサイトに過剰発現させた結果、野生型、変異型共にミエリン形成能には影響を与えないことが明らかとなった。

## D. 考察

初年度は、独自の病態共培養系を構築し、オリジナルの shRNA ライブラリーや化合物ライブラリーを活用することにより、PLP1 によるミエリン形成不全を改善する数種の治療標的分子の同定に成功した。これらの中には、これまで治療候補として挙げられていない新規の分子も含まれているため、PMD や PMLD 以外のミエリン形成不全を伴う疾患に応用できる可能性が考えられる。

その後、同定された治療候補分子のうち、キナーゼ蛋白質に着目し、この分子の発現を生体内で阻害する遺伝子改変マウスの作製にも着手した。今後、この治療標的分子発現抑制マウスと PLP1 の過剰発現病態モデルマウスを交配させることなどにより、生体内においてスクリーニング結果を評価していく予定であり、*in vitro* から *in vivo* にわたる一連の試験系が確立される。

また、これらの結果に加えて、遺伝子そのものの機能が不明である PMLD 病因遺伝子の解析を進めた。これまでに作製した変異型 Hyccin のトランスジェニックマウスでは、F1 世代においてトランスジーンの過剰発現を確認することができなかったことから、この変異蛋白質が何らかの毒性効果を発揮したものと推測できる。今後、トラン

スジーンの改変を行うと共に、Hyccin のノックアウトマウスの作製なども視野に入れていく。

さらに、Hyccin の細胞内局在の解析から、変異型 Hyccin が主に小胞体に蓄積することが明らかとなった。このことから、小胞体ストレスによる細胞内シグナル経路の過剰な活性化が病態発症に関与していることも推測されるため、病態共培養系を用いてそれらの経路を抑制する化合物の効果を検証する予定である。

## E. 結論

本研究では、*in vitro* 病態共培養系を独自開発に成功し、それを用いて治療標的因子候補のスクリーニングと同定を進めてきた。その後、同定された候補分子を再びそのモデル系に還元することで、PMD を模倣する本病態モデル系の有効性を示すことができた。現在、*in vitro* で同定された標的分子を *in vivo* 遺伝子改変動物内で検証する段階までたどり着いている。このように、*in vitro* の病態共培養系と *in vivo* 遺伝子改変動物を組み合わせることによって、迅速な治療薬開発研究の推進が可能となり、脱ミエリン疾患に対する治療薬候補の提示に少なからず貢献できるものと考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) Junji Yamauchi, Tomohiro Torii, Shinji Kusakawa, Atsushi Sanbe, Kazuaki Nakamura, Shou Takashima,

Hajime Hamasaki, Shogo Kawaguchi, Yuki Miyamoto, and Akito Tanoue (2010) The mood stabilizer valproic acid improves defective neurite formation caused by Charcot-Marie-Tooth disease-associated mutant Rab7 through the JNK signaling pathway. *J. Neurosci. Res.* 88, 3189-3197

(2) Shinji Kusakawa, Kazuaki Nakamura, Yuki Miyamoto, Atsushi Sanbe, Tomohiro Torii, Junji Yamauchi, and Akito Tanoue (2010) Fluoxetine promotes gliogenesis during neural differentiation in mouse ES cells. *J. Neurosci. Res.* 88, 3479-3487

(3) Reiko Mizutani, Kazuaki Nakamura, Shigetoshi Yokoyama, Atsushi Sanbe, Shinji Kusakawa, Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Hiroshi Asahara, Haruo Okado, Junji Yamauchi, and Akito Tanoue (2010) Developmental expression of sorting nexin 3 in the mouse central nervous system. *Gene Expr. Patterns* 11, 33-40

(4) Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2010) Cellular signaling of Dock family proteins in neural functions. *Cell. Signal. (Review Article)* 22, 175-182

(5) Junji Yamauchi, Yuki Miyamoto, Hajime Hamasaki, Atsushi Sanbe, Shinji Kusakawa, Akane Nakamura, Hideki Tsumura, Masahiro Maeda, Noriko Nemoto, Katsumasa Kawahara, Tomohiro

Torii, and Akito Tanoue (2011) The atypical guanine-nucleotide exchange factor, Dock7, negatively regulates Schwann cell differentiation and myelination. *J. Neurosci.* 31, 12579-12592

(6) Kazuaki Nakamura, Natsuko Kato, Kazuko Aizawa, Reiko Mizutani, Junji Yamauchi, and Akito Tanoue (2011) Expression of albumin and cytochrome P450 enzymes in HepG2 cells cultured with a nanotechnology-based culture plate with microfabricated scaffold. *J. Toxicol. Sci.* 36, 625-633

(7) Kazuaki Nakamura, Reiko Mizutani, Shigetoshi Yokoyama, Atsushi Sanbe, Shinji Kusakawa, Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Hiroshi Asahara, Haruo Okado, Junji Yamauchi, and Akito Tanoue (2011) Evaluation of drug toxicity with hepatocytes cultured in a micro-space cell culture system. *J. Biosci. Bioenz.* 111, 78-84

(8) Atsushi Sanbe, Tetsuro Marunouchi, Junji Yamauchi, Kouichi Tanonaka, Hideo Nishigori, and Akito Tanoue (2011) Cardioprotective effect of nicorandil, a mitochondrial ATP-sensitive potassium channel opener, prolongs survival in HSPB5 R120G transgenic mice. *PLoS One* 6, e18922.

(9) Kazuaki Nakamura, Tatsuya Yamashita, Hiroyuki Fujiki, Toshinori Aoyagi, Junji Yamauchi, Toyoki Mori, Akito Tanoue (2011) Enhanced glucose tolerance in the Brattleboro rat. *Biochem. Biophys.*

*Res. Commun.* 405, 64-67

(10) Reiko Mizutani, Kazuaki Nakamura, Shigetoshi Yokoyama, Atsushi Sanbe, Shinji Kusakawa, Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Hiroshi Asahara, Haruo Okado, Junji Yamauchi, and Akito Tanoue (2011) Developmental expression of sorting nexin 3 in the mouse central nervous system. *Gene Expr. Patterns* 11, 33-40

## 2. 学会発表

(1) Junji Yamauchi, Tomohiro Torii, Yuki Miyamoto, and Akito Tanoue: The mood stabilizer valproic acid improves defective neurite formation caused by Charcot-Marie-Tooth disease-associated mutant Rab7. **Society for Neuroscience Annual Meeting.** November 2010, San Diego, USA

(2) Yuki Miyamoto, Tomohiro Totii, Akito Tanoue, and Junji Yamauchi: Cdk5 regulation of oligodendrocyte precursor cell migration. **Society for Neuroscience Annual Meeting.** November 2010, San Diego, USA

(3) 山内淳司、宮本 幸、鳥居知宏、田上昭人: The mood stabilizer valproic acid activates the cytohesin-2-Arf6 signaling unit and induces abnormal neuritogenesis. **日本神経科学会・日本神経化学会・日本神経回路学会合同年会 2010年9月・神戸**

(4) 草川森士、宮本 幸、三部 篤、中村和昭、鳥居知宏、田上昭人、阿久津英憲、梅澤明弘、山内淳司: Fluoxetine promotes gliogenesis during neural differentiation in



mouse ES cells. 日本神経科学会・日本神経化学会・日本神経回路学会合同年会 2010年9月・神戸

(5) 宮本 幸、鳥居知宏、草川森士、田上昭人、山内淳司: Establishment of a retrovirus-mediated

PLP1-expression system in primary oligodendrocyte precursor cell provides the new *in vitro* model for Pelizaeus-Merzbacher disease. 日本神経科学会・日本神経化学会・日本神経回路学会合同年会 2010年9月・神戸

(6) 鳥居知宏、宮本 幸、山内淳司、田上昭人: The mood stabilizer valproic acid upregulates neurofibromatosis 2 (merlin) and JNK to induce aberrant neurite extension. 日本神経科学会・日本神経化学会・日本神経回路学会合同年会 2010年9月・神戸

(7) 山内淳司、宮本 幸、山盛奈月、濱崎 一、鳥居知宏、田上昭人: The mood stabilizer valproic acid upregulates neurofibromatosis 2 tumor suppressor to induce aberrant neuronal differentiation. 日本生化学会・日本分子生物学会合同年会 2010年12月・神戸

(8) 宮本 幸、鳥居知宏、田上昭人、山内淳司: Establishment of a PLP1-expression system in oligodendrocyte precursor cells provides the new *in vitro* model for demyelinating disorder. 日本生化学会・日本分子生物学会合同年会 2010年12月・神戸

(9) 鳥居知宏、宮本 幸、川口祥吾、濱崎 一、西村浩二、山内淳司、田上昭人: The focal adhesion scaffold protein paxillin binds to the Arf6 activator cytohesin-2/ARNO and controls cell migration. 日本生化学会・日本分子生物学会合同年会 2010

年12月・神戸

(10) 宮本 幸、鳥居知宏、田上昭人、山内淳司: 中枢神経の髄鞘形成不全は ERK 経路によって誘導される. 日本薬学会 (ポスター発表) 2012年3月・札幌

(11) 宮本 幸、鳥居知宏、田上昭人、山内淳司: バルプロ酸は CMT2 型末梢神経変性病態を改善する治療薬候補である. 日本薬学会 (口頭発表) 2012年3月・札幌

(12) 山内淳司: ダイナミックな形態変化を伴い、神経軸索のミエリン化を制御するマウス Rho 活性化因子 Dock7. 日本生化学会 (シンポジウム) 2011年9月・京都

(13) 宮本 幸、鳥居知宏、田上昭人、山内淳司: Ras/ERK 経路は中枢神経のミエリン形成不全を誘導する. 日本生化学会 (口頭発表) 2011年9月・京都

(14) 鳥居知宏、宮本 幸、山盛奈月、江口貴大、濱崎 一、川口祥吾、西村浩二、田上昭人、山内淳司: サイトヘジン-2の塩基性領域はパキシリンとの会合の必要であり、細胞遊走を制御する. 日本生化学会 (口頭発表) 2011年9月・京都

(15) 草川森士、宮本 幸、中村和昭、三部 篤、鳥居知宏、田上昭人、山内淳司: 抗うつ剤フルオキセチンはマウス ES 細胞をグリア系細胞系譜に誘導する. 日本生化学会 (ポスター発表) 2011年9月・京都

(16) 鳥居知宏、宮本 幸、田上昭人、山内淳司: 新規シグナル伝達経路 Arl4D/Cytohesin-2/Arf6 が、気分障害薬バルプロ酸による神経伸張作用を仲介する. 日本神経科学会 (ポスター発表) 2011年9月・横浜

(17) 鳥居知宏、宮本 幸、田上昭人、山内淳司: Mood-stabilizer, valproic acid, exhibits enhanced neuronal

differentiation through  
Wrl4D/Cytohesin-2/Arf6. 日本分子生  
物学会（口頭発表） 2011年12月・  
横浜

(18) 宮本 幸、鳥居知宏、田上昭人、  
山内淳司：中枢神経の髄鞘形成不全は  
ERK経路によって誘導される。日本薬学  
会（ポスター発表） 2012年3月・札  
幌

(19) 宮本 幸、鳥居知宏、田上昭人、  
山内淳司：バルプロ酸はCMT2型末梢神  
経変性病態を改善する治療薬候補であ  
る。日本薬学会（口頭発表） 2012年3  
月・札幌

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

(1) 山内淳司、田上昭人、宮本 幸、  
鳥居知宏：末梢神経軸索の再生剤及び  
再生方法 **特願 2010-209899** 出願日  
2010年10月4日

(2) 山内淳司、田上昭人、宮本 幸、  
鳥居知宏、友岡康弘：中枢神経髄鞘形  
成不全の治療用組成物及び治療剤 **特  
願 2010-281777** 出願日 2010年12  
月17日

(3) 山内淳司、田上昭人、宮本 幸、鳥  
居知宏、前田雅弘  
センター発明委員会において出願許  
可され年内出願に向け協議中。「中枢  
神経脱髄の再生剤及び再生方法」（仮  
称）

