

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度報告書

ムコ多糖症 II 型の中樞神経症状の病態解明に関する研究

分担研究者：田中 あけみ（大阪市立大学大学院医学研究科・准教授）

研究要旨

ムコ多糖症 II 型重症型の神経障害の機序を検討するため、iduronate 2-sulfatase knock-out mouse (IDS-KO) の脳組織について形態学的検索を行った。20 週齢および 25 週齢の IDS-KO の脳組織の電子顕微鏡による観察より、IDS-KO の脳ではミクログリアの空胞化病変が最初に認められ、その後に神経細胞に異常な封入体が現れることが分かった。しかし、SCMAS (Subunit C of Mitochondrial ATP Synthetase) の免疫染色では、早期より神経細胞に強い染色性を認めた。このことから、IDS-KO の神経細胞では早期からオートファジーが異常亢進しており、このことが神経細胞障害の主たる要因となっていると推測された。

研究協力者

前田光代（大阪歯科大学・助教）
門野千穂・坂口知子・工藤聡志
（大阪市立大学大学院医学研究科・技術職員）
森本秀人（JCR ファーマ研究所）
濱崎考史（大阪市立大学大学院医学研究科・講師）

A. 研究目的

ムコ多糖症 II 型は、iduronate 2-sulfatase の活性低下によっておこるライソゾーム病のひとつである。X-連鎖性劣性遺伝形式を示し、日本人においてはムコ多糖症全体の約 60% を占める。ムコ多糖症 II 型は、軽症型においては知的障害が認められないが重症型においては認められ、ムコ多糖症 II 型の 70% が重症型である。重症型の神経症状は、初期は発達の遅れとして認められるが、次第に不穏、興奮の状態が起こり、末期には寝たきりとなる。ムコ多糖症 II 型重症型の神経障害の機序を検討するため、iduronate 2-sulfatase knock-out mouse (IDS-KO) の脳組織について形態学的検索を行った。

B. 研究方法

Iduronate 2-sulfatase knock-out mouse は 5 か月頃から頭蓋顔面骨をはじめ全身の骨変形が明らかになり、動きも鈍くなっていく。寿命は、12 か月程度である。

20 週齢および 25 週齢の IDS-KO の脳組織につき電子顕微鏡による形態学的検索を行った。さらに、オートファジーを形態学的に検索するため SCMAS (Subunit C of Mitochondrial ATP Synthetase) の抗体による免疫染色を行った。

C. 研究結果

20 週齢の脳は、細胞質内に多くの空胞を有したミクログリアが灰白質を中心に多数存在した。空胞の内容は、微細顆粒状であった。これに対し神経細胞には変化が無く、正常の形態所見を呈していた。神経細胞の変化は 25 週齢のマウスにおいてようやく認められ、神経細胞の細胞質内に淡い層をなす渦巻き状の封入体が多数存在した（図 1）。他方、ミクログリアの空胞は大きさを増していた。

SCMAS 染色では、神経細胞は早期に強く染色された（図 2）のに対し、ミクログリアはごく淡く染色されるのみであった。正常コントロールマウスの脳組織ではいずれも染色されなかった（図 3）。また、肝臓においては、IDS-KO および正常コントロールマウスともに染色されなかった。

D. 考察

IDS-KO の脳組織の電子顕微鏡所見において、ミクログリアの空胞化病変が最初に認められ、その後に神経細胞に異常な封入体が現れた。しかし、SCMAS 染色では、早期より神経細胞に強い染色性を認めた。SCMAS はミトコンドリアがオートファジーなどで破壊された状態になると染色される。従って、IDS-KO の神経細胞では早期からオートファジーが異常亢進しており、障害の主たる要因となっていると推測された。

E. 研究発表

学会発表

1) Tanaka A, Maeda M, Kadono C, Morimoto H, Efficacy of oral administration of

chloroquine on the neuronal cells of
iduronate 2-sulfatase gene knock-out
mouse 第 55 回日本先天代謝異常学会 2013
年 11 月 27 - 29 日 千葉

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

図 1、IDS-KO 神経細胞の電子顕微鏡

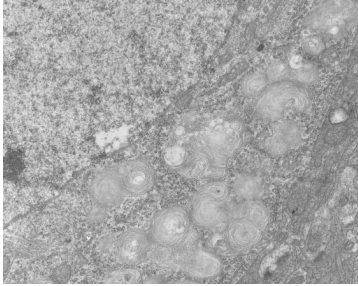


図 2、IDS-KO 脳の SCMAS 免疫染色

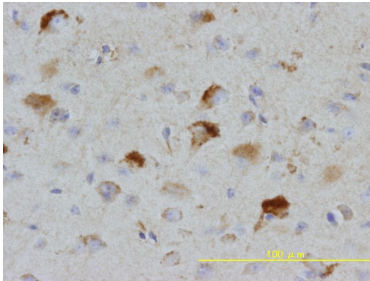


図 3、正常マウス脳の SCMAS 免疫染色

