

遺伝性脱髄疾患 - クラッペ病 - に対する新規治療法の開発研究

分担研究者： 松田純子（川崎医科大学 病態代謝学 教授）

研究要旨

クラッペ病は、ライソゾーム酵素であるガラクトシルセラミド(GalCer)-β-ガラクトシダーゼ (GALC)の遺伝的欠損により、ミエリン形成細胞にGalCer及びガラクトシルスフィンゴシン (GalSph)が蓄積し、中枢及び末梢神経系に脱髄をきたす疾患である。最近、経口糖尿病治療薬のメトホルミンとその誘導体であるAICARが、UDP-Glc、UDP-Galの低下作用を介して、グルコシルセラミド(GlcCer)、GalCerを含むスフィンゴ糖脂質全般の合成を抑制することが報告された。そこで、クラッペ病モデルマウスであるGALC欠損マウスに、メトホルミン或いはAICARを腹腔内注射し、その治療効果を検討した。神経組織病理学的解析の結果、AICAR投与GALC欠損マウスでは、中枢神経系の脱髄病変が改善している個体が観察された。しかし、脳組織中のGalSphの有意な低下は認められなかった。今後は、重症型および軽症型クラッペ病モデルマウス (*Twitcher*, *Sap-A KO*) から中枢および末梢のミエリン形成細胞 (オリゴデンドログリアおよびシュワン細胞) を初代培養し、メトホルミンおよびAICAR によるGalSph蓄積の抑制効果を解析する予定である。

A . 研究目的

クラッペ病は、ライソゾーム酵素であるガラクトシルセラミド(GalCer)-β-ガラクトシダーゼ (GALC)の遺伝的欠損により、ミエリン形成細胞に GalCer 及びガラクトシルスフィンゴシン (GalSph)が蓄積し、中枢及び末梢神経系に脱髄をきたす希少難病である。最近、培養細胞を用いた実験系で、細胞のエネルギーセンサーである AMPK の活性化剤(メトホルミン、AICAR)が、UDP-Glc、UDP-Gal をはじめとする糖ヌクレオチドを減少させ、GlcCer や GalCer を含むスフィンゴ糖脂質全般の合成を抑制することが報告された。我々は、本研究において、メトホルミンおよび AICAR が、クラッペ病で蓄積する GalCer、GalSph の合成を抑制する可能性があると考え、クラッペ病に対する新たな基質抑制療法製剤としての有効性を検証した。

B . 研究方法

重症型クラッペ病モデルマウスである GALC 欠損マウス(*Twitcher* マウス)および同胞の野生型マウスを、メトホルミン、AICAR の投与群と非投与群に分け、日齢 8 から 35 までメトホルミン(250 mg/kg/day)或いは AICAR(600 mg/kg/day)

を連日腹腔内注射し、体重測定、ビデオ・トラッキングシステムによる行動解析、神経組織病理学的解析、薄層クロマトグラフィーおよび高速液体クロマトグラフィーによるマウスの脳組織中の GalCer および GalSph の定量解析により比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究における動物実験については、川崎医科大学動物実験委員会の承認を受けており、動物実験等規則およびその倫理指針に従って研究を遂行した。

C . 研究結果

野生型、GALC 欠損マウス共に、メトホルミン、AICAR の投与群において、体重増加不良を認めた。行動解析では、メトホルミン、AICAR 共に投与群の GALC 欠損マウスにおいて運動量の有意な低下を認めた。GALC 欠損マウスの神経組織病理学的解析の結果、AICAR 投与群では中枢神経系の脱髄病変の改善が観察された。GALC 欠損マウスの脳組織中の GalCer および GalSph の定量解析では、GalCer が AICAR、メトホルミン投与群で減少傾向にあったが、GalSph

には有意差な低下は認められなかった。

D. 考察

メトホルミンは経口糖尿病治療薬として広く安全に使用されており、クラッペ病を含むスフィンゴリピドーシス全般に対する新たな基質抑制療法製剤として魅力的である。現時点までの研究成果では、クラッペ病に対する治療効果を明らかにすることはできなかったが、AICAR 投与群では中枢神経系の脱髄病変の改善が観察されており、治療開始時期や投与量の再検討に加え、培養細胞を用いた実験系で検証する価値は十分にあると考える。

E. 結論

重症型クラッペ病モデルマウスであるGALC欠損マウス(*Twitcher*マウス)を用いた今回の検討では、明らかな治療効果を見出すことはできなかった。

今後は、重症型および軽症型クラッペ病モデルマウス (*Twitcher*, *Sap-A KO*) から中枢および末梢のミエリン形成細胞 (オリゴデンドログリアおよびシュワン細胞) を初代培養し、メトホルミンおよびAICAR によるGalSph蓄積の抑制効果を解析する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ono S, **Matsuda J**, Saito A, Yamamoto Y, Fujimoto W, Shimizu H, Dateki S, and Ouchi K. A case of sitosterolemia due to compound heterozygous mutations in ABCG5: clinical features and treatment outcomes obtained with colestimide and ezetimibe. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2017, 26 (1), 17-23.

3.

2) Yamamoto T, **Matsuda J**, Dateki S, Ouchi K, Fujimoto W. Numerous intertriginous xanthomas in infant: A diagnostic clue for sitosterolemia. *J Dermatol*. 2016, 43 (11):1340-1344.

2. 学会発表

1) **松田純子**: スフィンゴ糖脂質の機能と疾患. 第1回 稀少疾患セミナー (特別講演) 2016年3月5日 立命館大学 BKCキ

ャンパス.

- 2) **松田純子**: スフィンゴ脂質代謝異常の基礎と臨床 ~ Rare disease から Common disease へ ~ 第51回 順天堂大学 神経学セミナー (招待講演) 2016年7月8日 東京.
- 3) 小野佐保子、**松田純子**、河野美奈、赤池洋人、荻田聡子、升野光雄、尾内一信: Septo-Optic Dysplasia の2症例. 第50回日本小児内分泌学会学術集会 2016年10月16-17日 東京.
- 4) 森本優一、河野美奈、寺西英人、赤池洋人、宮田一平、**松田純子**、升野光雄、寺田喜平、尾内一信: 症候性低血糖のコントロールに難渋した3番染色体長腕部分トリソミー、9番染色体短腕部分モノソミーの一例. 第68回 中国・四国小児科学会 2016年10月29-30日 高松.
- 5) **松田純子**: スフィンゴ糖脂質の機能と疾患 ~ Rare disease から Common disease へ ~ 第89回 日本小児科学会 岡山地方会 (教育講演) 2016年12月4日 岡山.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし