

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」  
分担研究報告書

神経再生医療推進 HP アップデート

研究分担者 近藤 洋一 大阪医科薬科大学 教授

要旨

大阪医科薬科大学にて髄鞘再生に関する多面的な基礎研究を行った。  
また、中枢神経系の髄鞘（または神経）再生を目指す最新の基礎研究および臨床研究を PubMed 等を利用して検索しホームページで紹介した。

研究内容

髄鞘再生に関する基礎研究

1. 疾患特異的 iPS 細胞を用いたアレキサンダー病モデルマウスの作製

アレキサンダー病については忠実な動物モデルが存在しないため、ヒトアストロサイトを用いないと病態は再現できないとの仮説のもと、患者 iPS 細胞から誘導したグリア細胞を脳内にもつキメラマウスを作製してアレキサンダー病のモデルとすることを試みている。これまでこのアレキサンダー病特異的グリア細胞キメラマウスの組織学的解析を進めていたが、アレキサンダー病の病理学的特徴であるローゼンタール線維がヒトアストロサイト内に出現せず、その原因を考察している。アレキサンダー病発症にはグリア線維性酸性蛋白 (GFAP) の遺伝子の変異だけでは不十分で、何らかのトリガーとなるもの（例えば炎症性のシグナル）が関わって初めてアストロサイトの機能異常が生じるのではないかと考えて、脳内炎症環境の一側面としての酸化ストレスを in

vitro で付加する実験を行った。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 添加により正常アストロサイト内でもローゼンタール線維様の凝集物が生成するが、患者由来アストロサイトの場合、より低濃度の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 添加でも凝集物がみられることがわかった。

2. ヒト神経幹細胞移植による先天性大脳白質形成不全モデルマウスに対する髄鞘再生

ベンチャー企業オリゴジェン(株)と共同研究を行っている。免疫不全・髄鞘形成不全マウスを先天性大脳白質形成不全症のモデルとして、オリゴジェンが開発した、髄鞘形成能の高いヒト神経幹細胞であるオリゴジーニーを脳内移植し、マウスの寿命延長効果や移植細胞による髄鞘形成の広がりを調べている。オリゴジーニーの細胞株の違いによって脳内分布が異なる現象がみられ、脳領域特異的な再生治療に応用できる可能性が示唆されたが、現在のところ違いを生んでいる分子の特定には至っていない。

3. 再生医療に用いるオリゴデンドロサイト前駆細胞の培養に最適な分化状態の同定移植による髄鞘再生治療に用いる細胞のソースとしてヒト iPS 細胞に期待が寄せられている。実際に脳内に移植される細胞には、腫瘍化しないことは勿論、高い遊走能と分化能、そして迅速な髄鞘形成能が求められる。オリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)はこうした特徴を備えるが、OPCのなかでも種々の分化段階があることが示唆されている。細胞移植に最適化した分化段階の OPC を維持培養するための条件を求めることは重要な課題であり、本研究室ではヒト iPS 細胞から分化誘導した OPC のシングルセル解析により探索中である。OPC の分化をドライブする遺伝子をとらえつつあるが、いくつかの遺伝子をピックアップして培養細胞で実際に分化の制御能があるかを検証しているところである。

#### 4. クラッペ病モデルマウスを用いた in vivo 遺伝子編集の試み

クラッペ病(グロボイド細胞白質ジストロフィー)のモデルである twitcher マウスはライソゾーム酵素のひとつガラクトセレブロシダーゼ(GALC)の遺伝子にナンセンスミューテーションを持つ。そのため髄鞘の構成要素であるガラクトセレブロシドを代謝できず、全身の神経系に広範で急速進行性の脱髄を生じる。この研究は遺伝子編集技術を利用した in vivo での遺伝子変異修復の可能性を示すことを目的とする。twitcher マウス由来の TwS1 シュワン細胞株に対し CRISPR/Cas9 システムを用いて in vitro で遺伝子変異を修復でき、GALC 活性

が復活してことを確認したので、今年度は、in vivo での治療応用を検討するために twitcher マウスを購入しコロニーを樹立中である。またオリゴデンドロサイト/OPC 特異的に感染できる AAV ベクターを構築中である。

#### HP アップデート

先天性大脳白質形成不全症をはじめとする中枢神経系の白質疾患に対する再生医療研究について、最新の論文を紹介し、社会および専門家、特に当該疾患の患者さんとその家族に対しての情報発信と啓発を行うことを目的とした。

2022 年度の 5 月、7 月、9 月、11 月、1 月、および 3 月初旬に、PubMed や Google Scholar を用いて、直近 2 か月分の神経再生医療に関する英文論文を検索した。先天性大脳白質形成不全症には限定せず、広く脱髄疾患や髄鞘形成不全症を対象とするため、“myelin repair”, “remyelination”, “stem cells”, “transplantation”等のキーワードを適宜組み合わせて絞り込んだ。その後、内容を検討し、高い関心を呼びそうな論文を選んで要約し、コメントを交えて、「先天性大脳白質形成不全症：PMD と類縁疾患に関するネットワーク」のホームページ <https://plaza.umin.ac.jp/~pmd/research.html> に紹介した。2022 年度分として計 6 編の論文を紹介した。