

## 髄鞘の発生を制御する分子メカニズムの解明

村松里衣子

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 神経薬理研究部

### 【研究の背景】

脳の白質はグリア細胞の一種である、オリゴデンドロサイトによって構成される。脳や脊髄には、オリゴデンドロサイトの前駆細胞 (Oligodendrocyte precursor cells, OPCs) が広範囲に分布しており、OPC は常に増殖し、一部が成熟細胞へ分化することで髄鞘を形成・維持している<sup>1)</sup>。先天性大脳白質形成不全症に関する研究は特に OPC の分化に着目しており、これまでに PLP1 遺伝子など複数の原因遺伝子が見つかった。しかし、本症と診断された患者の約 3 割は、これまでに同定された原因遺伝子に対する変異が検出されておらず、また本症の死後脳の解析からは、患者ではそもそも OPC が少ないと指摘されている<sup>2)</sup>。このことから、OPC の分化ではなく増殖の段階で異常が生じていることが予想される。OPC の増殖メカニズムの研究もこれまで盛んにされてきたが、そこで解析対象となった因子のほとんどは神経栄養因子と認識されるものであり、白質の増殖に対する特異性は低い。

### 【目 的】

OPC に対する作用の特異性が高い OPC 増殖作用因子を同定し、その因子の発現変動が患者においても観察されるかを解明することを目指し、まずマウスの OPC の増殖を制御する因子の探索を行った。

### 【方 法】

OPC の増殖を促進させる因子を探索するため、正常マウスを用いて、1. OPC の増殖が旺盛な個体発生段階と成体における遺伝子発現を網羅的に探索、2. 増殖候補因子の生理機能解析、3. 同定したメカニズムのヒト細胞での効果検証の予備検討を行った。

### 【結 果】

マウスでは、生後 2-3 週目で脳内の髄鞘形成が最も盛んである。そこで、生後 2 週のマウスと成体(髄鞘形成のピーク後)のマウス脳からそれぞれ OPC を採取し、RNA sequence を行い遺伝子発現の差を検出した。発現変動に差がある上位 300 遺伝子の中から、qPCR で OPC で遺伝子発現が高い 251 遺伝子を抽出した。髄鞘の発達には、内因性と外因性の機序が備わるため、発現変動していた遺伝子の中から受容体であるものを検索したところ、9 つの遺伝子が抽出された。そこでこれらの遺伝子が実際に OPC の増殖を制御するものであるかを検討するため、候補遺伝子に対する siRNA を培養 OPC に導入し、Bromodeoxyuridine (BrdU) の取り込みで細胞増殖への作用を評価した。その結果、一部の遺伝子が OPC の増殖を促進させる作用を有することが示唆された。そこで、当該遺伝子のノックアウトマウスにおける発生期での OPC の増殖および髄鞘形成について組織学的に検討し、全身ノックアウトマウスにおいて脳梁発達の異常を検出した。

## 【考 察】

今回同定した分子は、脳内の OPC で豊富に発現する分子ではあったが、全身の組織内で OPC で特に豊富に発現するものであるかを検討し、他組織でも発現が認められる場合は OPC 特異的な同定分子欠損マウスを用いた解析が必要と考える。また、同定した分子がいかにして OPC の増殖を制御するか、細胞内情報伝達機構の解明も必要であり、今後の検討課題である。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

髄鞘の形成を促進させる手法は、個体発生に関する疾患との関連のみならず、成人で発症する疾患や加齢性の脳の器質変化による神経症状、また外傷や炎症による損傷後の症状回復にも応用可能である。また、今回は内在性幹細胞である OPC の挙動を制御する分子の探索を試みたが、得られる分子メカニズムは、iPS 細胞などの細胞移植に基づく治療に対しても応用可能性がある。現時点で、脳神経疾患に対する治療薬は、症状の進行を阻むような手法(炎症抑制などの脳保護薬)が主流であるが、本知見を基に髄鞘形成を促進させる薬剤が開発されれば、既存の薬剤との組み合わせにより相乗的な治療効果も期待される。

## 【参考・引用文献】

- 1) Franklin RJ, Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(11):839-55
- 2) Curiel J, Rodríguez Bey G, Takanohashi A, Bugiani M, Fu X, Wolf NI, Nmezi B, Schiffmann R, Bugaighis M, Pierson T, Helman G, Simons C, van der Knaap MS, Liu J, Padiath Q, Vanderver A. TUBB4A mutations result in specific neuronal and oligodendrocytic defects that closely match clinically distinct phenotypes. *Hum Mol Genet.* 2017;26(22):4506-4518