

報道関係 各位

【研究発表】

クラッベ病の新たな病態仮説を提唱する研究成果を発表

【概要】

川崎医科大学 病態代謝学教室の渡邊 昂 助教、松田 純子 教授らの研究グループは、本学薬理学教室、中央研究センターと共同で、小児期発症の遺伝性脱髄疾患であるクラッベ病の新規モデルマウスを作製し、クラッベ病の神経病態は、従来、主な病因とされていたサイコシンと呼ばれるリゾスフィンゴ脂質の蓄積だけでは説明できず、ガラクトシルセラミドによるマクロファージ/ミクログリアの活性化に起因する神経炎症が重要な役割を果たしていることを明らかにしました。これらの研究成果は、国際神経化学会のオフィシャルジャーナルである Journal of Neurochemistry の 8 月号に掲載され、本号のトピックスとして、表紙に選ばれました。

【研究の背景】

クラッベ病(別名:グロボイド細胞白質ジストロフィー)は、リソソーム酵素であるガラクトシルセラミドβ-ガラクトシダーゼ(GALC)の遺伝的欠損による小児期発症の遺伝性脱髄疾患です。病初期における骨髄移植が一部の症例において有効であることが示されていますが、いまだに根本的な治療法は確立していません。クラッベ病の神経病態は、GALCの主な基質であるガラクトシルセラミドではなく、そのリゾ体であるサイコシンの蓄積によって髄鞘形成細胞の細胞死が惹起されるとする「サイコシン仮説」が長く提唱されていますが、分子メカニズムは十分には解明されていません。



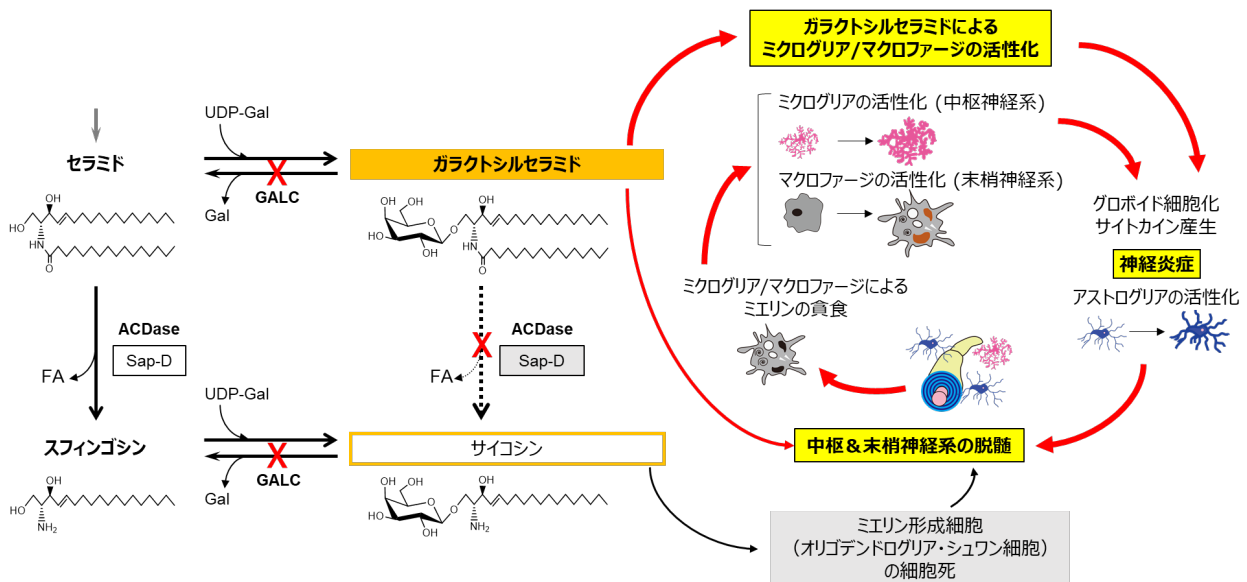
【成果の概要と意義】

本研究グループは、GALC 欠損マウス (Twitcher、Twi マウス) と酸性セラミダーゼ (ACDase) の活性化タンパク質であるサポシン D (Sap-D) の欠損マウス (Sap-D KO マウス) の交配によって Sap-D 欠損 Twitcher マウス (Twi/Sap-D KO マウス) を作製し、「サイコシン仮説」の検証に取り組みました。その結果、まず、Twi/Sap-D KO マウスの中枢および末梢神経組織ではサイコシン量が野生型マウスと同程度まで減少することを見出しました。次いで、Twi/Sap-D KO マウスの寿命は、サイコシンが蓄積しないにもかかわらず、予想に反して、Twi マウスより短くなり、その脱髄病変は、中枢神経組織では Twi マウスより若干改善が認められたものの、末梢神経組織では Twi マウスと同等である事を見出しました。加えて、Twi マウスおよび Twi/Sap-D KO マウスの骨髄由来マクロファージにガラクトシルセラミドを添加し、その免疫応答性を検討したところ、両者とも野生型に比べ有意に多くの TNF- α を産生することを見出しました。

以上の結果から、①サイコシンは主として ACDase によるガラクトシルセラミドの脱アシル化によって産生され、その活性には Sap-D が必要であること、②クラッペ病の神経病態は「サイコシン仮説」だけでは説明できず、ガラクトシルセラミドによるマクロファージ/ミクログリアの異常な活性化に起因する神経炎症が重要な役割を果たしていること、が示されました。

【今後の展開】

ガラクトシルセラミドによるマクロファージ/ミクログリアの活性化機構を解明し、その制御方法を確立することは、クラッペ病に対する新たな治療法の開発につながると期待されます。



Sap-D欠損Twitcherマウス (Twi/Sap-D KO) の神経病態仮説

【発表雑誌】

雑誌名 : Journal of Neurochemistry 2023 Aug;166(4):720-746.

論文タイトル : Genetic ablation of Saposin-D in Krabbe disease eliminates psychosine accumulation but does not significantly improve demyelination.

著者 : Takashi Watanabe, Kazuhito Tsuboi, Nobuaki Matsuda, Yuta Ishizuka, Shinji Go, Etsuko Watanabe, Ayaka Ono, Yasuo Okamoto, Junko Matsuda

URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.15876>

DOI 番号 : 10.1111/jnc.15876

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業(21K15892、20K11571)及び川崎医科大学プロジェクト研究費の支援を受けて行われました。

<問合せ先> 広報について
川崎医科大学 庶務課
課長 浅沼 淳(あさぬま じゅん)
Tel: 086-462-1111(代)

<問合せ先> 研究について
川崎医科大学 病態代謝学教室
教授 松田 純子(まつだ じゅんこ)
Tel: 086-462-1111(代)
E-mail: matsujun@med.kawasaki-m.ac.jp