

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究
2. 研究開発代表者：井上 健（国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター）
3. 研究開発の成果

先天性大脳白質形成不全症は、乳児期より生涯に渡って重篤な運動発達障害を呈する小児の難治性遺伝性疾患で、代表的疾患である Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) を含め 11 疾患が知られているが、根本的な治療法はない。本課題では、その代表的疾患である PMD を主要な対象として、これらの疾患の細胞分子病態を標的とした治療法の開発を目指した基盤および臨床研究を実施する。異なる病態ごとに特異的な手法を用いた多様なアプローチからの治療法開発を行う基盤研究と、臨床試験を実施するための基盤整備を行う臨床研究を 2 本の柱とする。本研究は、PMD を始めとする先天性大脳白質形成不全症の治療法の確立への道を開くものである。短期的には臨床試験に向けた体制の確立、既存薬や食品化合物の臨床試験の実施、モデル動物を用いた遺伝子治療と幹細胞移植の前臨床試験の実施が期待される。長期的には分子細胞病態を共有する他の難治性疾患への治療応用が期待される。本研究は、各種倫理指針に則り、必要な倫理審査にて承認を得た上で行う。

基盤研究として (A) ドラッグ・リポジショニングによる病態標的治療薬の探索、(B) 遺伝子重複を標的とした AAV による shRNA 遺伝子治療、(C) 幹細胞移植による髄鞘の再生治療の 3 つの課題に取り組んだ。課題 (A) については、*PLP1* 点変異による PMD を標的疾患とし、小胞体-ゴルジ体膜輸送障害を標的細胞分子病態として、既存薬ライブラリー (1400 種) を検索し、新たな PMD 治療薬の探索を行い、現在 *in vitro* の解析により 8 個の候補薬剤を同定している。また *PLP1* 点変異による分子病態の解明に取り組んだ結果、ER からゴルジ体への輸送を担う COPII 小胞の形成障害を見出した。さらにこれに関与する分子について病態解析を進めている。課題 (B) については、*PLP1* 遺伝子重複による過剰発現を標的疾患とし、アデノ随伴ウイルス (AAV) を介した *PLP1* 特異的 shRNA による発現抑制治療法技術の確立を目指している。shRNA の設計とベクター作成は順調に進んだが、当初、過去の報告から応用を予定していた AAV8 あるいは AAV9 のオリゴデンドロサイトへの感染効率が十分ではないことが判明したため、AAV 血清型の検討の後、オリゴデンドロサイトへの感染効率が AAV 血清型 oligo001 を選定し、shRNA を組み込んだ self-complementary AAV (scAAV) を作製している。一方課題 (C) は、歯髄幹細胞の治療的効果が望めないことが判明したため、研究を中止し、他の課題への注力することとした。臨床研究については厚労省政策班 (小坂班) と連携により (D) 臨床応用にむけた治療評価尺度の作成と実効性の検証、(E) 基礎研究が終了した機能性食品化合物の臨床試験、(F) 臨床治験に向けた患者データベースの確立と家族との情報共有、を進めた。課題 (D) については、先天性大脳白質形成不全症の重症度評価尺度の候補として選択した PMDFDS、GMFM、NPMDS、Barry-Albright Dystonia Scale について、実際の診察の中でその有用性について検討を行った結果、PMDFDS、GMFM の 2 種の評価尺度が有用であることが判明した。課題 (F) については、神経画像データベースの推進として、現在までに国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンターの画像登録プラットフォーム (IBISS) を用いて先天性大脳白質形成不全症 40 症例の神経画像を集積し、POLR3A、POLR3B 遺伝子異常による先天性大脳白質形成不全症 (HLD7, HLD8) 6 症例および PMD20 症例の画像解析を施行し、画像と臨床・遺伝子変異との相関を検討しそれぞれ論文発表した。

4. その他