

平成29年2月16日

各報道機関担当記者 殿

## 希少難病の脳異常の発症プロセスを解明

### 【成果概要】

金沢大学医薬保健研究域附属脳・肝インターフェースメディシン研究センターの河崎洋志教授, 医薬保健研究域医学系の松本直之助教らの研究グループは独自の技術を用いて, これまで解析が困難だったタナトフォリック骨異形成症の脳異常の発症プロセスを明らかにしました。

タナトフォリック骨異形成症は主に骨と脳に異常を持つ希少疾患で, 有効な治療法のない厚生労働省の指定難病です。骨では手足の骨や肋骨の短縮が見られ, 脳では多小脳回(※1, 図1~2)や脳室周囲結節性異所性灰白質(※2, 図2。以下PNHと記載)などの異常が見られます。タナトフォリック骨異形成症は稀な疾患であり, またヒトのサンプルを入手することが難しいことから, 発症に至るプロセスはあまり分かっていませんでした。

そこで本研究グループはタナトフォリック骨異形成症の脳異常を再現できるモデル動物の作製を試み, 2015年にイタチ科の高等哺乳動物フェレット(※3)を用いることで世界に先駆けてモデル動物の作製に成功しました。本研究では, このモデル動物を用いてタナトフォリック骨異形成症の脳異常の一つであるPNHの発症プロセスを解析しました。その結果, PNHは神経細胞の移動の異常により引き起こされ, 移動の際に足場(=レール)として使われる放射状グリア(※4)の異常が原因(図6)であることが示唆されました。今後は, タナトフォリック骨異形成症の病態解明および治療法の開発が進むことが期待されます。さらにフェレットを用いた本研究を進展させることにより, 従来のマウスを用いた研究では解明が困難だったさまざまな脳神経疾患の原因究明, 治療法の開発が進展することが期待されます。

# News Release

## 【研究の背景】

タナトフォリック骨異形成症は主に骨と脳に異常を持ち、有効な治療法のない厚生労働省の指定難病です。骨では手足の骨や肋骨の短縮が見られ、脳では多小脳回やPNHなどの異常が見られます。タナトフォリック骨異形成症の原因となる遺伝子としては、線維芽細胞増殖因子受容体3 (FGFR3) が報告されていますが、稀な疾患であり、またヒトのサンプルを入手することが難しいことから、発症に至るプロセスはあまり分かっていませんでした。近年、タナトフォリック骨異形成症の骨異常については、京都大学より iPS 細胞を用いた研究が発表されたことで注目されましたが(Nature 2014, 513, 507-511)、脳異常については解析が遅れていました。

本研究グループはフェレットを用いることで、世界に先駆けてタナトフォリック骨異形成症の脳異常を再現できるモデル動物の作製に成功し、既に多小脳回の形成プロセスを解明しています。本研究では脳に見られるもう一つの病変、PNHの形成プロセスを検討しました。

## 【研究成果】

本研究グループはタナトフォリック骨異形成症フェレットを用いて病態解析を行い、PNHの形成プロセスを明らかにすることに成功しました。

まず、このPNHを構成する細胞の種類を調べたところ、脳に多く存在するグリア細胞(※5)はほとんど含まれておらず、神経細胞が多く含まれていました。神経細胞は通常は脳表面近くの大脳皮質に存在していますので(図2左, 図3)、胎児の脳が作られる際に**神経細胞が本来行くべき位置に移動できないことがPNH形成につながる**と考えられました(図4)。さらに移動ができない原因を探ったところ、**神経細胞が移動する際に足場(=レール)として使用する放射状グリアの配置が乱れており、レールの乱れが神経細胞の移動異常の原因**であることが示唆されました(図5~6)。

## 【意義と今後の展望】

今回、本研究グループはPNHの形成に至る仕組みを明らかにしました。この研究のように、疾患病態を再現できる**疾患モデル動物を用いることにより初めて、発症に至るプロ**

# News Release

**セスや治療法の開発が可能**となります。タナトフォリック骨異形成症の骨異常については京都大学で iPS 細胞を用いた研究が進展していることから、今後は、タナトフォリック骨異形成症の脳および骨異常の全貌解明や治療法の開発が期待されます。

本研究グループはこれまでに、マウスよりもヒトに近い脳構造を持つ疾患モデル動物の必要性を考え、イタチ科の**高等哺乳動物フェレットに関する実験技術を世界に先駆けて独自に開発**してきました。今回の PNH の解析は、この本研究グループの独自技術により初めて可能となりました。本研究で用いた**独自技術を応用することにより、従来のマウスを用いた研究では解明が困難だったさまざまな脳神経疾患の原因究明、治療法の開発が発展することが期待**されます。

## 【研究支援】

本成果の一部は文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

## 【発表論文】

雑誌名 : Human Molecular Genetics

論文名 : Pathophysiological analyses of periventricular nodular heterotopia using gyrencephalic mammals

(哺乳動物を用いた脳室周囲結節性異所性灰白質の病態解析)

著者 : Naoyuki Matsumoto, Yoshio Hoshiba, Kazuya Morita, Natsu Uda, Miwako Hirota, Maki Minamikawa, Haruka Ebisu, Yohei Shinmyo and Hiroshi Kawasaki

(松本直之, 干場義生, 森田一矢, 宇田菜都, 広多見和子, 南川真季, 蛭子はるか, 新明洋平, 河崎洋志)

掲載日時 : 2017 年 1 月 31 日オンライン版掲載

## 【用語解説】

### ※1 多小脳回

大脳の表面にはシワがあり、このシワは脳回と呼ばれます。タナトフォリック骨異形成症では脳回に異常が見られ、正常よりも小さい脳回が多く作られるために、多小脳回と呼ばれています。

### ※2 脳室周囲結節性異所性灰白質 (PNH)

タナトフォリック骨異形成症の脳に見られる異常の一つ。正常では神経細胞は大脳皮質の表面に集積していますが、タナトフォリック骨異形成症では、通常はほとんど神経細胞が存在しない大脳皮質の深部に神経細胞が塊を作って存在しており、これを脳室周囲結節性異所性灰白質と呼びます。タナトフォリック骨異形成症で脳室周囲結節性異所性灰白質ができる仕組みはほとんど分かっていませんでした。図2参照

### ※3 フェレット

イタチに近縁の高等哺乳動物。マウスに比べて脳が発達しており、ヒトに近い構造の脳を持っているために今回の研究に採用しました。フェレットの脳を用いた遺伝子研究は世界的にもまだ少なく、本研究グループの特徴となっています。

### ※4 放射状グリア

胎児のなかで脳が作られる発生期に存在する細胞の一つ。神経細胞やグリア細胞を作り出すもととなる神経幹細胞の別名です。さらに、作り出された神経細胞が脳の表面に向けて移動する際の足場 (= レール) としての役割もあります。図3参照

### ※5 グリア細胞

脳にある細胞のなかで、神経細胞以外の大多数を占める細胞をグリア細胞と言います。神経細胞をサポートする役割が大きいと考えられています。

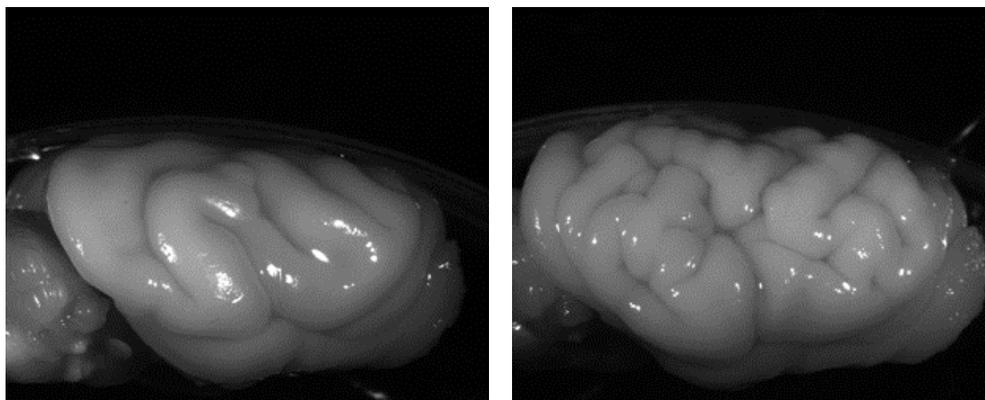


図1 大脳の表面に見られる正常な脳回（シワ）とその異常

左) 正常なフェレットの大脳に見られる脳回。

右) タナトフォリック骨異形成症のフェレットの大脳に見られる多小脳回。文字通り，小さな脳回が多く見られます。

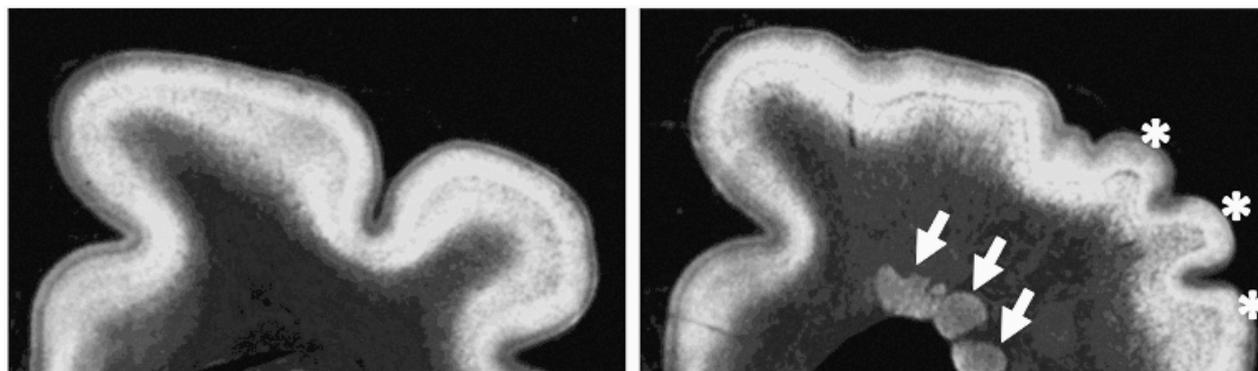
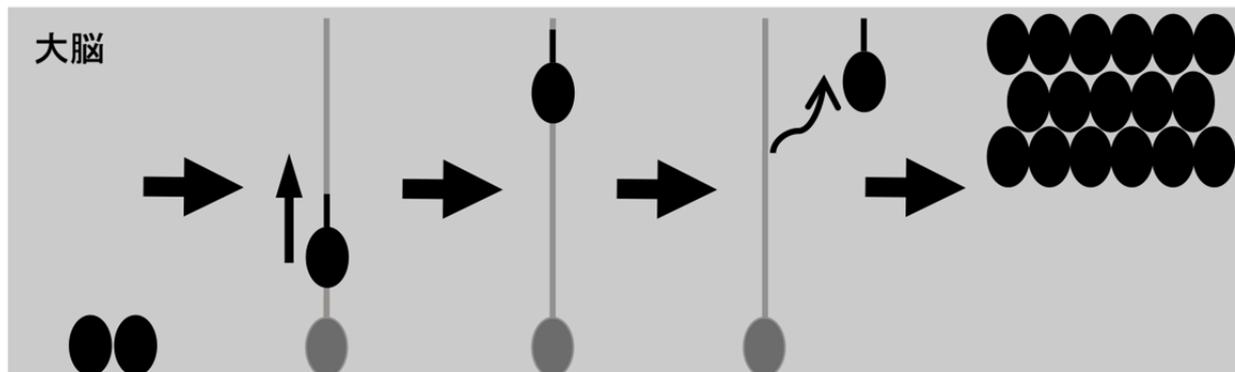


図2 フェレットの大脳の断面図（白色は神経細胞の分布）

左) 正常なフェレット大脳の断面図。神経細胞は大脳の表面を，地層のように分布しています。大脳の表面には脳回（シワ）があるために，神経細胞の層はうねっています。

右) タナトフォリック骨異形成症のフェレットの大脳の断面図。脳の深部に，正常では見られない神経細胞の塊が見られます（矢印）。これを脳室周囲結節性異所性灰白質と言います。また大脳の表面には，正常に比べて，小さい脳回が多く見られます（アステリスク）これを多小脳回と言います。

## 脳表面

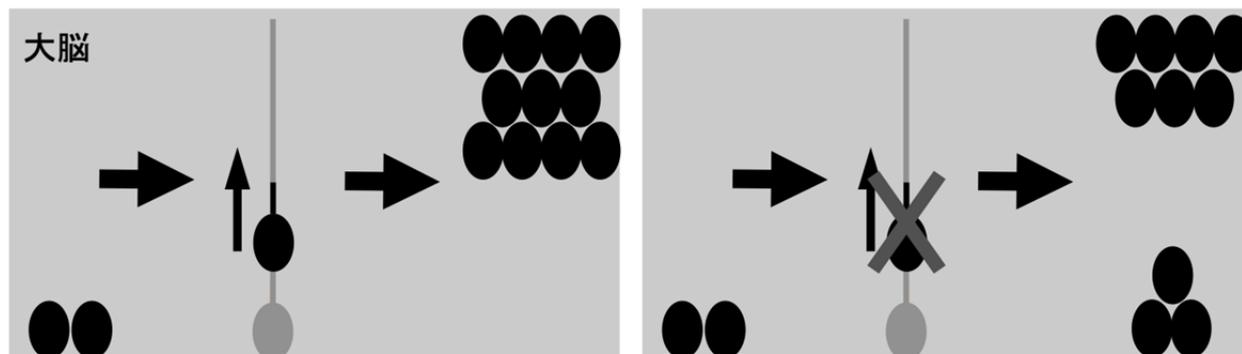


## 脳深部

図3 胎児の脳で神経細胞が移動するプロセス

もともと脳深部に存在していた神経細胞（最も左の黒丸）は、放射状グリア（灰色）に沿って脳の表面側へと移動し、最終的には脳の表面で地層のように分布します（最も右の黒丸）。従って、最終的には脳深部には神経細胞はほとんどいなくなります。実際の神経細胞の分布は図2左を参照。

## 脳表面



## 脳深部

図4 PNHができるプロセスの仮説

左) 正常な脳では、神経細胞（黒丸）は脳表面へと移動し脳深部には存在しなくなります。  
右) タナトフォリック骨異形成症では脳深部に神経細胞の塊、PNHが存在しています（右端の黒丸の3つの神経細胞）。神経細胞の移動が障害されることにより、PNHが形成されると考えられました（×印）。

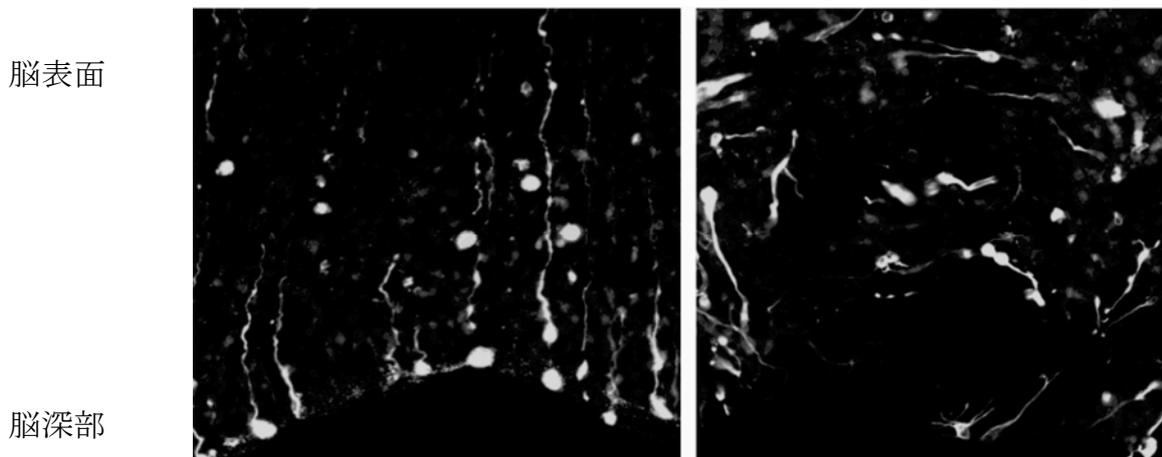


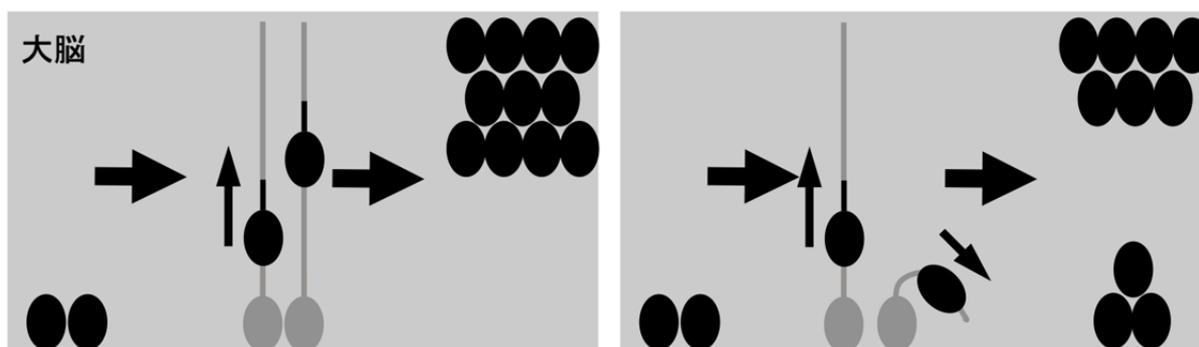
図5 放射状グリアの形の解析

白色の玉が放射状グリア細胞、そこから伸びる線が放射状グリアの足場です。

左) 正常では、放射状グリアのレールとなる足場が脳表面に向かって平行にまっすぐ伸びています。

右) タナトフォリック骨異形成症では足場の向きがランダムになり、脳表面に向かっていないことが分かりました。神経細胞の移動のレールとなる足場が脳表面に向かっていないために、神経細胞が脳表面にたどりつけずに、脳深部に神経細胞が残り PNH ができると考えられます。

## 脳表面



## 脳深部

図6 本研究のまとめ

左) 正常では、神経細胞は放射状グリアの足場に沿って脳表面まで移動します。

右) タナトフォリック骨異形成症では、足場が脳表面に向かっていないために、神経細胞が脳表面にたどりつけずに、脳深部に神経細胞が残り PNH ができると考えられます。

# News Release

## 【本件に関するお問い合わせ先】

金沢大学医薬保健研究域

附属脳・肝インターフェースメディシン研究センター

センター長 河崎 洋志（かわさき ひろし）

TEL: 076-265-2363（直通）

Fax: 076-234-4274

E-mail: [hiroshi-kawasaki@umin.ac.jp](mailto:hiroshi-kawasaki@umin.ac.jp)

## 【報道に関すること】

金沢大学総務部広報室戦略企画係

桶作 彩華（おけさく あやか）

TEL: 076-264-5024

E-mail: [koho@adm.kanazawa-u.ac.jp](mailto:koho@adm.kanazawa-u.ac.jp)

金沢大学医薬保健系事務部総務課医学総務係

萬道 奈央子（まんどう なおこ）

TEL: 076-265-2109

E-mail: [t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp](mailto:t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp)