

論文紹介

論文紹介

高度口腔機能教育研究センター 佐藤 友里恵

はじめに

シャルコー・マリー・トゥース病（CMT病）をご存知ですか？ CMT病は、末梢神経が障害されることで下肢の筋力低下や感覚低下を引き起こす遺伝性の神経変性疾患の1つで、日本国内では2000人以上の患者さんがいます。症状は時間の経過とともに進行し、患者さんは車椅子や寝たきりの生活を余儀なくされます。しかしCMT病の発症、進行の病態メカニズムは分かっていないため、根本的な治療法は確立されていません。本稿ではCMT病の病態に関する最新の知見を紹介します。

研究の背景

神経細胞には軸索という神経細胞からの情報を伝えるための突起があります。CMT病の病態の1つが、下肢の進行性軸索変性です。軸索変性因子「SARM1」は細胞が傷つくと活性化し、軸索の構造維持に必須である補酵素NADを分解し、軸索を崩壊へ導きます。特定の遺伝子の生体内の機能を解析するためには、遺伝子操作でその遺伝子を欠損させた（ノックアウト）動物を作成し、どのような変化が現れるかを観察します。私たちはまず、ヒトCMT病患者と同じ遺伝子変異を有するCMT病モデルラット（*Mfn2H361Y^{+/-}*）と*Sarm1*ノックアウト（*Sarm1^{-/-}*）を作りました。この2つのラットを交配して*Mfn2H361Y^{+/-} Sarm1^{-/-}*二重変異ラットを作製し、「SARM1が存在しない状態でもCMT病は発症するか？進行するか？」を検討しました。

研究成果

結論から話しますと、*Sarm1*の欠損でCMT病の

発症を完全に防ぐことはできませんでした。しかしながら、CMT病の症状の進行を劇的に緩やかにさせることが分かりました。*Sarm1*を欠損させると、*Mfn2H361Y^{+/-}*の進行性の軸索変性、神経と筋肉の接合部の異常、筋萎縮が改善しました（図）。さらに、これらの二重変異ラットではCMT病患者の神経で見られる、ミトコンドリアの異常が抑制されました。

おわりに

二重変異ラットではCMT病の症状が改善されていたことから、SARM1阻害がCMT病の治療候補となる可能性が示唆されました。

紹介論文

A SARM1-mitochondrial feedback loop drives neuropathogenesis in a Charcot-Marie-Tooth disease type 2A rat model
Yurie Sato-Yamada, Amy Strickland, Yo Sasaki, Joseph Bloom, Aaron DiAntonio, Jeffrey Milbrandt
J Clin Invest. 2022 Dec 1;132(23):e161566.

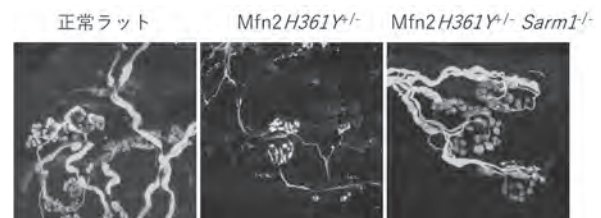


図1：CMT病（*Mfn2H361Y^{+/-}*）ラットでは神経筋接合部が萎縮しているが、SARM1が欠損したCMT病ラット（*Mfn2H361Y^{+/-} Sarm1^{-/-}*）では神経筋接合部の異常を認めない。