

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：83902

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2019

課題番号：16K14586

研究課題名(和文) リソソームによる中枢ミエリン化制御機構の解明とその疾患治療への応用

研究課題名(英文) Study of lysosomal regulatory mechanism of CNS myelination and therapeutic application thereof.

研究代表者

榎戸 靖 (Enokido, Yasushi)

愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・細胞病態研究部・室長

研究者番号：90263326

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：神経軸索のミエリン化は、高次脳機能の発現と維持に必須であり、その異常は様々な精神・神経疾患の病因となる。本研究では、ミエリン形成異常を症状とする2つのライソゾーム病(ニーマン-ピック病C型ならびにクラッベ病)の神経病態に着目し、中枢神経系の軸索ミエリン化をつかさどる、オリゴデンドロサイトの分化ならびにミエリン形成に果たすリソソームの生理的・病理的役割を、分子レベルから個体レベルで解析した。

本研究により、リソソームを介する細胞内の脂質代謝が、脳発達期におけるOLの分化成熟ならびに軸索ミエリン化の制御に重要な役割を演じていることが明らかとなった。また、脳白質障害治療への応用の可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた研究成果は、脳神経系の軸索ミエリン化に果たすリソソームの新たな病態・生理機能を明らかにするものである。またこれらは、ライソゾーム病のみならず、これまで有効な治療法の無かった難治性脳白質障害の新たな治療標的の同定ならびに創薬へとつながる可能性を持つことから、学術的にも臨床医学的にも重要な成果となると考えられる。

尚、研究成果の一部を報告した論文は、掲載誌の表紙と帯タイトルに選ばれた。また、所属機関からプレスリリースされ、新聞報道された。

研究成果の概要(英文)：CNS myelination is an essential event for the expression and maintenance of executive brain functions. To address the role of lysosome for CNS myelination and oligodendrocyte development in health and disease, we have studied molecular pathogenesis of two different lysosomal storage diseases with CNS myelination defects, Niemann-Pick disease type C and Krabbe disease.

In this study, we found that lysosomal regulatory mechanism of lipid metabolism plays a critical role for the development of oligodendrocyte and CNS myelination by affecting Akt/mTOR signaling pathway. Our results suggest that lysosome may be a new therapeutic target for the treatment of CNS myelin disease.

研究分野：神経生物学

キーワード：オリゴデンドロサイト ミエリン 脱髄 髄鞘形成不全 Akt mTOR マイクロRNA リソソーム

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

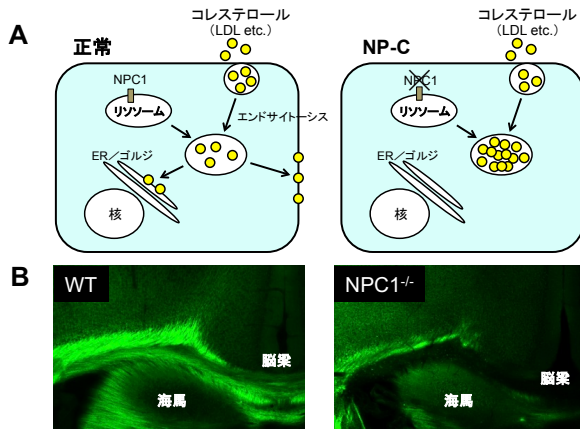


図1. NPCの細胞病態(上段)とミエリン形成不全(下段)

A: NPCでは、リソソームの異常により細胞内にコレステロールが異常蓄積する。  
B: 正常(左)ならびにNPC1<sup>-/-</sup>(右)マウスの脳梁と海馬のミエリン化の様子(白い部分)。NPC1<sup>-/-</sup>マウスで顕著なミエリン形成不全がみられる。

細胞小器官の一つであるリソソームは、細胞内で不要となったタンパク質や核酸、脂質などを分解する「生体高分子の分解の場」として、細胞の恒常性維持に重要な役割を演じている。近年これらに加え、リソソームがAktやmTOR (mammalian target of rapamycin) による「細胞内シグナル伝達の制御の場」でもあることが明らかとなり、その生理的、病理的役割に大きな関心が寄せられている<sup>1</sup>。一方、リソソームの機能不全を病因とする疾患として、これまで50種類以上のライソゾーム病(Lysosomal storage diseases)が知られる。ライソゾーム病にはミエリン形成不全や脱髄などを症状とするものが数

多く存在するが、その発症メカニズムは不明であり、有効な治療法は確立されていない。こうした中、中枢神経系の軸索ミエリン化を司るオリゴデンドロサイト(OL)の分化ならびにミエリン形成が、Akt/mTORシグナルによって制御されていることが明らかとされた<sup>2</sup>。

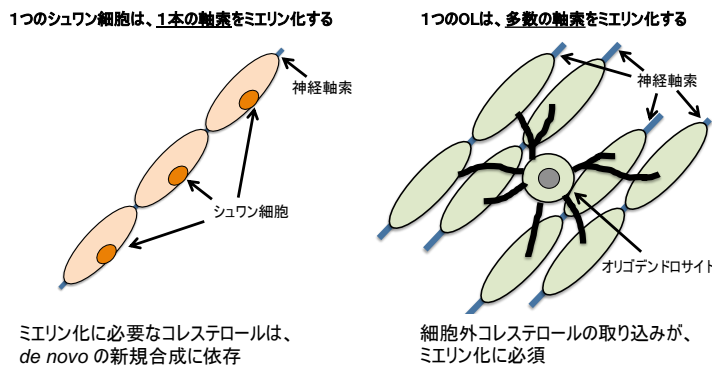
これまで我々は、中枢ミエリン障害を症状とする2つのライソゾーム病、ニーマン-ピック病C型(NPC)及びクラッペ病(KD)、について、それぞれの疾患モデルマウスやヒト剖検脳を用いた解析をおこなってきた。我々は既に、本研究開始以前の解析結果から、NPCにおいて、(1)生後の極めて早い段階からOLの分化異常をとともなう顕著なミエリン形成不全が観察されること、(2)ミエリン形成をおこなうOLのリソソームにコレステロールの異常蓄積が観察されること、(3)分化・成熟期のOLにおいてAkt/mTORシグナルの著しい活性低下がみられること、を明らかにしていた(図1)<sup>3</sup>。これらの結果は、リソソームの機能不全によって惹起されるAkt/mTORシグナルの低下が、NPCの脳白質障害の一因であることを示唆している。

2. 研究の目的

上記の背景に基づき、OLの分化及びミエリン形成に果たすリソソームの生理的・病理的役割を分子レベルから個体レベルで明らかにする目的で、本研究をおこなった。特に本研究では、小児早期より、それぞれ髄鞘形成不全(dysmyelination)と脱髄(demyelination)という異なる脳白質病変を呈する2つのライソゾーム病を対比させて解析することで、これまで大きな謎とされてきた、発達期のOLの分化ならびにミエリン形成に関する、以下の「3つの問い」の解明を目指した。

(1) 何故、1つのOLは一度に多数の神経軸索をミエリン化することが可能なのか?

ヒト成人脳には、全身の約25%のコレステロールが存在し、その殆ど(70-80%)が神経軸索を取り巻くミエリンに局在する<sup>3</sup>。また、末梢神経系の軸索ミエリン化を担うシュワン細胞とは異なり、OLは一度に多数の軸索(15~50本)をミエリン化する(図2)。このため古くから、膨大なミエリン形成に必要な多量のコレステロールを賄う何らかのメカニズムがOLに備わっていると考えられてきた。こうした中、最近、コレステロール新生経路の鍵酵素であるスクワレ



ミエリン化に必要なコレステロールは、*de novo*の新規合成に依存

細胞外コレステロールの取り込みが、ミエリン化に必須

図2. 末梢と中枢ではミエリン化の様式が大きく異なる

ン合成酵素をOL系譜特異的にノックアウトしたマウスの解析から、特に発達期や損傷修復時の中枢ミエリン形成において、細胞外からのコレステロールの取込みが不可欠であることが明らかとなった<sup>5,6</sup>。そこで本研究では、「中枢ミエリン化を可能とする細胞外コレステロール取込み経路の実体が、リソソームに存在するか否か」を細胞レベルで検証した。

## (2) OLは、どのように分化とミエリン形成のタイミングを共役させているのか？

中枢神経系の軸索ミエリン化は異なる3つの過程、すなわち、① 神経幹細胞から派生したOL前駆細胞 (OPC) が神経軸索へ遊走する過程、② OPC が分裂を停止し、それぞれの軸索に突起を延ばす過程、③ 多様な分化シグナルを受け取りながら、膨大なミエリン形成を行う過程、からなる<sup>7</sup>。こうした中、コレステロールは、OLの分化とミエリン化のタイミングを制御する律速因子として、特に③の過程で重要な役割を演じていることが知られるが、そのメカニズムは未だ明らかでない<sup>8,9</sup>。そこで本研究では、「OLの分化シグナルであるAkt/mTOR経路とミエリン形成に必要な脂質代謝経路との共役の場としてのリソソームの役割」について、NPCならびにKDマウスOLの細胞病態解析を行った(図3)。

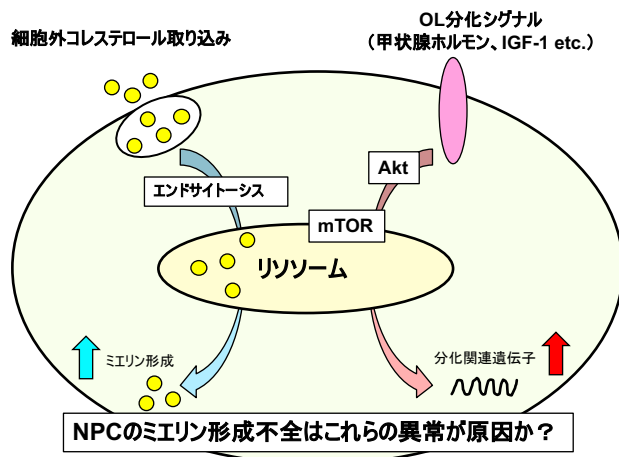


図3. OL分化とミエリン化の共役の場としてのリソソーム

## (3) リソソームは、ヒト難治性白質障害の新たな治療標的となり得るか？

ライソゾーム病以外にも脳白質障害を呈するヒト難治性疾患が知られるが、その殆どは、未だ有効な治療法が確立されていない。こうした中、コレステロール結合タンパク質である PLP (proteolipid protein) の異常蓄積を病因とするペリツェウス-メルツバッハー病の治療法として、リソソームによる細胞内コレステロール輸送の正常化が有効であるとの報告がなされた<sup>10</sup>。また、ごく最近、リソソーム酵素である酸性セラミダーゼ (ASAHI) が、KD発症の原因物質であるサイコシン (ガラクトシルスフィンゴシン) の産生酵素であるとの報告がされた<sup>11</sup>。これらの知見は、リソソームがヒト難治性白質障害の新たな治療標的となる可能性を示唆する。そこで本研究では、「薬剤ならびに遺伝子導入による細胞内コレステロール輸送やAkt/mTORシグナルの正常化が、NPCやKDマウスOLの発達異常やミエリン形成異常を改善するか否か」、その効果ならびに作用機序について解析した。

## 3. 研究の方法

本研究では、以下の3点に注目し解析を行った。

- (1) OLの分化及びミエリン形成シグナル制御の場としてのリソソームの生理的・病的役割
- (2) OLにおける細胞外コレステロール取込み経路としてのリソソームの働き
- (3) 中枢ミエリン障害の治療標的としてのリソソーム、及びAkt/mTORシグナルの可能性

実験材料として、個体レベルの解析ではNPCモデルにはNPC1欠損マウス、KDモデルにはtwitcherマウスを用いた(それぞれ自然発症型のauthenticな疾患モデルとされる)。細胞レベルの解析では、それぞれのマウス脳より単離したOPCを甲状腺ホルモン(T3)でOLに分化誘導して用いた。マウスOPCの純粋初代培養は、Emeryらによる抗PDGFR $\alpha$ 抗体を用いたイムノパニング法<sup>12</sup>を参考に、独自の手法を確立して行った。(1)～(3)のテーマに関する具体的な研究の方法は以下の通り。

(1) NPCならびにKDマウスOLの分化ならびに生存は、それぞれOPCのマーカー(NG2、PDGFR $\alpha$ )、成熟OLのマーカー(CC1、Sox10、MBP、PLP)、アポトーシスのマーカー(活性化カスパーゼ3)を指標とする免疫染色と、qRT-PCRとウェスタンブロッティングによる発現測定で定量化した。ミエリン形成は、フルオロミエリン染色を行い、その蛍光強度を指標として定量化した。Akt/mTORシグナルは、シグナル関連タンパク質(リン酸化されたAktやS6タンパク質など)に対する抗体を用いた免疫染色及びウェスタンブロッティングにより検出した。細胞内コレステロール輸送の正常化は、コレステロールキレート剤である2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin( $\beta$ -CD)を、マウス腹腔内投与あるいは培地へ添加して行った。AktならびにmTORシグナルの不活性化の効果は、それぞれの特異的阻害剤であるMK2206とラバマイシンを用いて調べた。マイクロRNAの発現変化は、マウス組織ならびに細胞から抽出したtotal RNAをサンプルとして用い、cDNA合成キットと特異的プライマー(Sigma-Aldrich)を用い、qRT-PCRで定量化した。

(2) 個体レベルの解析では、野性型及びNPC1欠損マウス脳を4%パラホルムアルデヒド固定・洗浄した後、ピプラトームで作成した脳組織切片を用いて行った。OLへの細胞内コレステロールの取込み(NPCマウスOL内のコレステロール蓄積)の検出は、 $\theta$ 毒素のコレステロール結合ドメインにGFPを付加した融合タンパク質( $\theta$ D4-GFP)を用い、既報<sup>13</sup>に従って行った。細胞レベルの解析は、細胞内コレステロール輸送阻害剤であるU18666Aを処理した野性型マウスOL、



あるいは NPC1 欠損マウス OL に BODIPY や Alexa 色素でラベルしたコレステロール (BODIPY-Chol) や LDL (Alexa555-LDL) を取り込ませて行った。細胞内へのコレステロールの取り込み量は、各蛍光物質の蛍光シグナル強度を NIH ImageJ を用いて定量化した。

(3) NPC ならびに KD マウス OL の細胞病態に対する、Akt/mTOR シグナル活性化の病態改善効果は、恒常活性化型 Akt (N 末端にミリスチル化配列を付加した Akt1) 及び機能欠失型 Akt (リン酸化ならびに活性化部位を不活化させた Akt1) をレンチウイルスで遺伝子導入し、その効果を観察した。マイクロ RNA による病態改善効果は、キアゲン社の成熟型合成マイクロ RNA を培養 OL にトランスフェクションし、それらの分化と生存を上記の指標で調べた。

#### 4. 研究成果

(1) OL の分化及びミエリン形成シグナル制御の場としてのリソソームの生理的・病的役割  
リソソームによる細胞内コレステロール輸送が、OL の分化ならびにミエリン形成に果たす役割を明らかにするため、初代培養した野性型マウス OPC を分化誘導し、NPC1 の発現変動を調べた。その結果、NPC1 の発現は OL の分化に伴い著しく上昇する一方、それらをノックダウンすると分化が阻害された。さらに、細胞内コレステロール輸送阻害剤 U18666A で処理したところ、同様に分化が阻害された。これまで、NPC マウス脳では OPC の数に変化は見られない一方、ミエリン形成を行う成熟 OL の数は著しく減少することが知られている<sup>14</sup>。このことは、上記の結果と合わせ、OPC から OL への分化成熟には、NPC1 の発現上昇を伴う細胞内コレステロール輸送の増加が必要であることを示唆している。

次に、細胞内コレステロール輸送が、OL の Akt/mTOR シグナルの活性制御に関与しているか否か調べるため、生後 3 週齢の NPC マウス脳梁部位に対するリン酸化 Akt ならびにリン酸化 S6 抗体を用いた免疫組織染色を行った。その結果、それぞれの抗体に陽性の OL 数が、野性型と比べ有意に減少していた。また、初代培養した NPC マウス OL、及び U18666A 処理した野性型マウス OL における Akt/mTOR シグナル活性をウェスタンブロッティングで調べた結果、脳組織の結果同様、有意な活性低下が観察された。さらに、これらのシグナルの低下は、β-CD 処理でレスキューされた。以上の結果は、細胞内コレステロール輸送が Akt/mTOR シグナルの活性制御に関与していることを示している。

さらに NPC に関する研究と並行して、Akt/mTOR シグナルの活性低下が、NPC 以外のライソゾーム病でも同様に観察されるか、KD のマウスモデルである *twitcher* マウスを用いて行った。KD は、コレステロールと並びミエリン膜に多量に存在するガラクトシルセラミドの分解酵素、ガラクトシルセラミダーゼの欠損で生じる小児脱髄疾患として古くから知られる。しかし、脱髄に先立つ OL の細胞病態は殆ど分かっていなかった。そこで、まず初めに、単離した *twitcher* マウス OPC の分化ならびに細胞死について調べた。その結果、驚いたことに、明らかな分化異常ならびにサイコシンの細胞内異常蓄積が細胞自律的に生じていることが明らかとなった。さらに、Akt/mTOR 活性を調べた結果、NPC 同様、有意な低下が観察された (図 4)<sup>16</sup>。

以上の結果から、リソソームにおける脂質代謝経路は、Akt/mTOR シグナルを介する OL の分化・ミエリン形成の制御による生理的・病的役割を担っていることが示唆された。

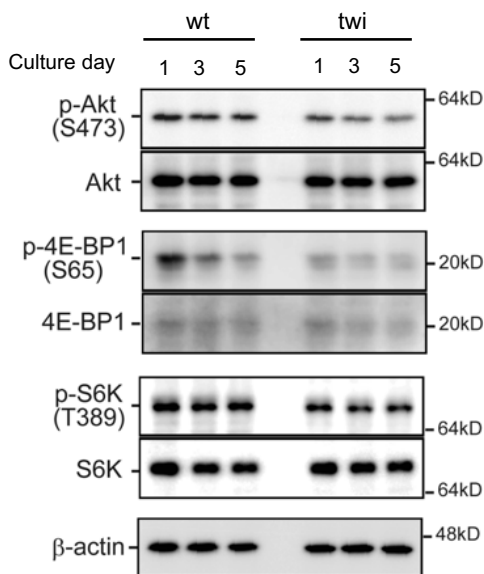


図 4. *twitcher* マウス OL における Akt/mTOR シグナル低下  
野性型 (wt) に比べ、*twitcher* (twi) マウス OL では分化に伴う Akt/mTOR シグナルの活性化が低下している。

#### (2) OL における細胞外コレステロール取込み経路としてのリソソームの働き

NPC マウスの脳組織を用いた解析では、コレステロールの異常蓄積が OL では観察されないとされており<sup>15</sup>、*in vivo* における OL の細胞内コレステロール輸送の役割は、これまで実態の掴めない状況にあった。そこで我々は、これまで広く用いられてきた細胞内コレステロール検出法である filipin 染色に代え、より安定で感度の高いコレステロール検出プローブである θ D4-GFP を用いた検出を試みた。その結果、NPC マウス脳では成熟 OL で顕著なコレステロール異常蓄積が観察されるのに対し、OPC では殆ど観察されな

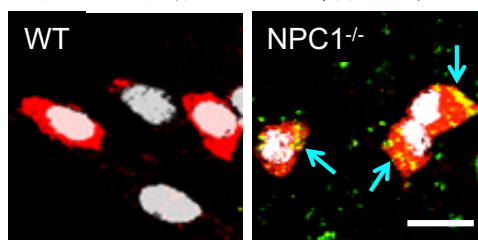


図 5. NPC1<sup>-/-</sup> マウス OL に異常蓄積したコレステロール  
NPC1<sup>-/-</sup> マウス OL (右: 矢印) では、リソソーム内にコレステロールの異常蓄積がみられる。

いことがわかった (図 5)。一方、野性型マウス脳では、OPC、OL 共に蓄積は見られなかった。これらは、(1) の結果と合わせ、リソソームを介する細胞外からのコレステロール取り込み機構が、OL の分化成熟ならびにミエリン形成にとって極めて重要な役割を果たしていることを示唆している。そこで、次に我々は、OL の分化・成熟に伴う細胞外からのコレステロール取り込み量の変化を、初代培養した OPC を用い、より詳細に観察することとした。その結果、BODIPY-Chol 及び Alexa555-LDL の取り込みは、OL の分化に伴い顕著に上昇することを明らかにした。またさらに、U18666A 処理した野性型マウス OL や NPC マウス OL を  $\beta$ -CD 処理すると、細胞内コレステロールの異常蓄積が改善されると共に、それらの分化異常もレスキューされることを *in vivo* ならびに *in vitro* で明らかにした。

以上の結果から、OL におけるリソソーム を介するコレステロール取り込み経路が、OL の分化ならびにミエリン形成に必須の役割を演じていることが明らかとなった。また、これらの異常が、NPC の病態生理に深く関わっていることを示した。

### (3) 中枢ミエリン障害の治療標的としてのリソソーム、及び Akt/mTOR シグナルの可能性

Akt/mTOR シグナルの活性低下が NPC や KD における OL の分化・ミエリン形成異常に関与しているか明らかにするため、恒常活性化型 Akt の過剰発現がそれぞれの細胞病態をレスキューするか調べた。N 末端にミリスチル化配列を付加した恒常活性化型 Akt1 (CA-Akt) をレンチウイルスベクターを使ってそれぞれの疾患モデルマウスの OL に遺伝子導入した。興味深いことに、CA-Akt を発現させた NPC ならびに KD マウス OL で共に、分化異常や細胞死が顕著にレスキューされた。さらに、Akt シグナルの下流でこれらライソゾーム病マウス OL の細胞病態の発症に関わる分子機序に関する解析を行ったところ、OL の分化・ミエリン形成に関わるマイクロ RNA のいくつかが NPC ならびに KD マウス OL の細胞病態を改レスキューすることを見出した (投稿準備中)。これらのマイクロ RNA は、それぞれのライソゾーム病の脳及び OL で共に発現が低下しており、Akt による発現制御を受けていることがわかった。現在、それらの詳細な作用機序の解析を進めている。

#### 参考文献

1. Dibble C, Cantley L, Regulation of mTORC1 by PI3K signaling. Trends Cell Biol. 2015 25:545-55.
2. Bercury KK, Macklin WB, Dynamics and mechanisms of CNS myelination. Dev Cell. 2015 32:447-58.
3. Chiba Y, et al., Niemann-Pick disease type C1 predominantly involving the frontotemporal region, with cortical and brainstem Lewy bodies: an autopsy case. Neuropathology. 2014 34:49-57.
4. Dietschy JM, Central nervous system: cholesterol turnover, brain development and neurodegeneration. Biol Chem. 2009 390:287-93.
5. Nave KA, Werner HB, Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. Annu Rev Cell Dev Biol. 2014 30:503-33.
6. Berghoff SA, et al., Dietary cholesterol promotes repair of demyelinated lesions in the adult brain. Nat Commun. 2017 8:14241.
7. Pfeiffer SE, Warrington AE, Bansal R, The oligodendrocyte and its many cellular processes. Trends Cell Biol. 1993 3:191-7.
8. Mathews ES, et al., Mutation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase I reveals requirements for isoprenoid and cholesterol synthesis in oligodendrocyte migration arrest, axon wrapping, and myelin gene expression. J Neurosci. 2014 34:3402-12.
9. Saher G, Stumpf SK, Cholesterol in myelin biogenesis and hypomyelinating disorders. Biochim Biophys Acta. 2015 1851:1083-94.
10. Saher G, et al., Therapy of Pelizaeus-Merzbacher disease in mice by feeding a cholesterol-enriched diet. Nat Med. 2012 18:1130-5.
11. Li Y, et al., Genetic ablation of acid ceramidase in Krabbe disease confirms the psychosine hypothesis and identifies a new therapeutic target. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 116:20097-20103.
12. Emery B, Dugas, JC, Purification of oligodendrocyte lineage cells from mouse cortices by immunopanning. Cold Spring Harb. Protoc. 2013, 854-868.
13. Abe M, et al., A role for sphingomyelin-rich lipid domains in the accumulation of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate to the cleavage furrow during cytokinesis. Mol Cell Biol 2012 32:1396-1407.
14. Takikita S, et al., Perturbed myelination process of premyelinating oligodendrocyte in Niemann-Pick type C mouse. J Neuropathol Exp Neurol. 2004 63:660-73.
15. Yu T, Lieberman AP, Npc1 acting in neurons and glia is essential for the formation and maintenance of CNS myelin. PLoS Genet. 2013 9:e1003462.
16. Inamura N, et al., Developmental defects and aberrant accumulation of endogenous psychosine in oligodendrocytes in a murine model of Krabbe disease. Neurobiol Dis. 2018 120:51-62.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Inamura N, Kito M, Go S, Kishi S, Hosokawa M, Asai K, Takakura N, Takebayashi H, Matsuda J, Enokido Y.	4. 巻 120
2. 論文標題 Developmental defects and aberrant accumulation of endogenous psychosine in oligodendrocytes in a murine model of Krabbe disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 51-62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nbd.2018.08.023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Y, Enokido Y, Yamada K, Inaba M, Kuwata K, Hanada N, Morishita T, Mizuno S, Wakamatsu N.	4. 巻 8
2. 論文標題 The effect of rapamycin, NVP-BEZ235, aspirin, and metformin on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS).	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 45470-45483
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.17566.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Enokido Y, Go S, Kishi S, Takase H, Asai K, Takebayashi H, Matsuda J, Inamura N
2. 発表標題 Pathophysiological analysis and therapeutic approach for inherited leukodystrophy with defective myelin lipid metabolism.
3. 学会等名 Neuro2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inamura N, Go S, Kishi S, Takase H, Asai K, Takebayashi H, Matsuda J, Enokido Y
2. 発表標題 Improvement of abnormal differentiation and maturation in Krabbe disease mouse oligodendrocytes.
3. 学会等名 Neuro2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 榎戸 靖、稲村直子、郷 慎司、中山敦雄、竹林浩秀、松田純子
2. 発表標題 ライソゾーム病モデルマウスを用いた発達期脳白質障害の分子病態解析
3. 学会等名 第111回東海臨床遺伝・代謝懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲村直子、鬼頭ももこ、郷 慎司、浅井清文、細川昌則、竹林浩秀、松田純子、榎戸 靖
2. 発表標題 遺伝性白質ジストロフィーで見られるオリゴデンドロサイト分化成熟異常の病態メカニズム
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榎戸 靖、鬼頭ももこ、郷 慎司、細川昌則、浅井清文、竹林浩秀、松田純子、稲村直子
2. 発表標題 Myelin lipid 分解経路の破綻がもたらす脳白質障害の病態解析とその治療応用
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会第61回日本神経科学大会合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasushi Enokido, Shinji Go, Momoko Kito, Soichiro Kishi, Kiyofumi Asai, Hirohide Takebayashi, Junko Matsuda, Naoko Inamura
2. 発表標題 Pathophysiological analysis and therapeutic approach for Krabbe disease, an inherited leukodystrophy with defective myelin lipid metabolism.
3. 学会等名 第23回グリア研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榎戸靖、岸宗一郎、稲村直子、細川昌則、道川誠、檜垣克美、竹林浩秀
2. 発表標題 細胞内コレステロール輸送異常が惹起するミエリン形成不全の分子病態メカニズム
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲村直子、鬼頭ももこ、浅井清文、竹林浩秀、細川昌則、松田純子、榎戸靖
2. 発表標題 Krabbe病（グロボイド細胞白質ジストロフィー）モデルマウスでみられるオリゴデンドロサイトの分化ならびにミエリン化の異常
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Inamura N, Kito M, Asai K, Takebayashi H, Hosokawa M, Matsuda J, Enokido Y
2. 発表標題 Impaired differentiation and myelination of oligodendrocyte in murine model of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy)
3. 学会等名 第22回グリア研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲村直子、鬼頭ももこ、浅井清文、竹林浩秀、細川昌則、松田純子、榎戸靖
2. 発表標題 Krabbe病（グロボイド細胞白質ジストロフィー）モデルマウスでみられるオリゴデンドロサイトの分化ならびにミエリン化の異常
3. 学会等名 第107回東海臨床遺伝・代謝懇話会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 稲村直子, 鬼頭ももこ, 浅井清文、竹林浩秀、細川昌則、松田純子, 榎戸 靖
2. 発表標題 Krabbe病(グロバイド細胞白質ジストロフィー)モデルマウスでみられるオリゴデンドロサイトの分化ならびにミエリン化の異常
3. 学会等名 第81回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木康子、榎戸 靖、山田憲一郎、稲葉美枝、花田直樹、森下 剛、水野誠司、若松延昭
2. 発表標題 メトホルミンがPIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) 患者由来細胞におよぼす治療効果
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岸宗一郎、稲村直子、細川昌則、竹林浩秀、榎戸 靖
2. 発表標題 リソゾーム機能不全を病因とするNiemann-Pick病C型で見られる髄鞘形成不全の分子病態
3. 学会等名 第38回日本生物学的精神医学会・第59回日本神経化学会大会合同年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 榎戸 靖、稲村直子、郷 慎司、中山敦雄、竹林浩秀、松田純子
2. 発表標題 ライソゾーム病モデルマウスを用いた発達期脳白質障害の分子病態解析
3. 学会等名 第111回東海臨床遺伝・代謝講和会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	岸 宗一郎  (Kishi Soichiro)  (60595833)	愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・病理学部・リ サーチレジデント   (83902)	