

## 29E06-am05

バルプロ酸は CMT2 型末梢神経変性病態を改善する治療薬候補である

○鳥居 知宏<sup>1</sup>, 宮本 幸<sup>1</sup>, 田上 昭人<sup>1</sup>, 山内 淳司<sup>1,2,3</sup> (1国立成育医療セ・薬剤,  
<sup>2</sup>東工大・生命理工, <sup>3</sup>ニューマンサイエンス振興財団)

シャルコー・マリー・トゥース (CMT) 病は、末梢神経変性症 (脱ミエリン疾病) の総称として用いられる。遺伝性疾患であり、2500 人に 1 人の頻度で病因を有している。主に、優性遺伝形式 (1 型および 2 型) と劣性遺伝形式 (4 型) に分けられる。2B 型 CMT 病は、低分子量 GTP 結合蛋白質をコードする *rab7* (*ras analog in brain7*) 遺伝子の点変異が原因で発症する。本疾病は、末梢神経の神経軸索変性を引き起こし、遠位筋の筋力低下と萎縮、知覚障害、足部の潰瘍形成がみられる。重症化すると、潰瘍形成を原因とした反復感染によって、足部切断に至る場合もある。しかし、現在のところ、特異的治療薬は存在しない。今回、末梢神経モデル細胞株である N1E-115 細胞とラット初代後根神経節 (dorsal root ganglion、DRG) 神経細胞を用いて、CMT2B 型点変異 *rab7* 遺伝子を発現させ、神経軸索変性 (退縮) を再現し、バルプロ酸による治療効果を *in vitro* で明らかにした。はじめに、N1E-115 細胞に現在まで知られているすべての Rab7 の点変異 (L129F、K157N、N161T、V162M) 体の遺伝子を導入したところ、すべての変異体で神経軸索の退縮が観察された。一方、そこにバルプロ酸を添加したところ、ほぼ完全に軸索の再生が認められた。次に、ラット DRG 神経細胞にすべての Rab7 の点変異体を導入したところ、N1E-115 細胞の場合と同様に、すべての変異体が軸索の退縮を引き起こした。一方、そこにバルプロ酸を添加したところ、約 50% まで軸索再生が認められた。以上のことから、バルプロ酸 CMT2 型の治療薬の候補であることが示唆された。