35. GM2 蓄積症 (Tay-Sachs 病および Sandhoff 病) モデルマウス

——ヒトとマウスとの違い——

山 中 正 二^{1,6)} 三 五 一 憲⁶⁾ A. Hoffmann³⁾

Y. Okuda⁶⁾ A. Grinberg⁵⁾ M.P. McDonald⁴⁾

鈴 木 衣 子²⁾ K. Sandhoff³⁾ J.N. Crawley⁴⁾

H. Westphal⁵⁾ R.L. Proia⁶⁾

横浜市立大学医学部 病理¹⁾, UNC 理病部²⁾, Bonn 大学 有機生物化学³⁾, NIMH, NIH⁴⁾,
NICH, NIH⁵⁾, NIDDK, NIH⁶⁾

目 的

Tay-Sachs 病および Sandhoff 病はそれぞれ β -ヘキソサミニダーゼ A ($\alpha\beta$ より成る) の α 鎖および β 鎖の欠損で起こる GM2 蓄積症である。いずれも GM2 を分解するヘキソサミニダーゼ A の酵素活性を欠くため、臨床神経症状は非常に類似しており、乳児期より神経症状を呈し 4 歳頃までに死亡する。Sandhoff 病ではヘキソサミニダーゼ B ($\beta\beta$ より成る) の活性も無いため GA2 も蓄積する。有効な治療法が無いためモデルマウス作出は重要と思われ、遺伝子標的法により Tay-Sachs 病および Sandhoff 病のモデルマウスを作出した。Tay-Sachs 病マウスは前回報告したように GM2 の蓄積を認めたものの蓄積は少量かつ限局的で神経症状は示さなかった¹⁾。今回は Sandhoff 病マウスの作出およびこれらのモデルマウスとヒトとの違いについて報告する²⁾。

方 法

遺伝子標的法により Hexb 遺伝子のエクソン 13 を破壊したマウスを作出し、ノーザンブロット、酵素アッセイ、ガングリオンド解析、病理学的検索、行動生物学的解析を行った。

結 果

作出した Sandhoff 病マウスは Hexb message および酵素活性を欠き、GM2 および GA2 の蓄積が神経系に認められた。4 カ月頃より神経症状も認められた。即ち、動きが鈍くなり振戦、千鳥足を認め、5 カ月頃には殆ど動かなくなり、摂食不能となった。Rotorod test では生後 9 週より差を認め 16 週では殆ど台上に留まることは不可能であった。病理学的検査では大脳、小脳、脊髄、網膜、三叉神経節、腸壁内神経叢などの神経細胞に蓄積物を認めた。更にヒトと同様に肝シノイド、肝細胞、腎の一部の近位尿管上皮にも蓄積を認めた。このようにヒトと異なり、Tay-Sachs 病マウスと Sandhoff 病マウスとで神経症状の違いが生じた理由を検索するために各マウスに於ける

GM2 の分解能を検討した。即ち、GM1 をラベルして線維芽細胞に加え、糖脂質を抽出し TLC プレートに展開した。正常ヒトでは GM3 を含むガングリオンドの分解産物がみられたが GA2 は認められなかった。ヒト Sandhoff 病およびヒト Tay-Sachs 病では GM2 の蓄積が見られ、GM3 以後の分解産物は明らかではなかった。一方、Sandhoff 病マウスでは GM1 は GM2 の他 GA2 に分解され、それ以上は分解されなかった。また、Tay-Sachs 病マウスや正常マウスでは GM1 は GM2 および GA2 に分解され、更に分解産物が認められたが GM3 のバンドは明らかではなかった。

考 察

今回作出された Sandhoff 病モデルマウスは Tay-Sachs 病モデルマウスと異なり、生後 4 カ月頃より神経症状を示し、病理学的にもヒトに類似していた。ヒトでは Sandhoff 病と Tay-Sachs 病とでは神経症状が類似し区別不可能であり、マウスとヒトとではガングリオンド代謝に違いがあることが示唆された。実際、GM1 をラベルしてその分解経路を調べたところ、ヒトでは GM1 は GM2, GM3 へと順次分解されるがマウスでは GM1 は GM2 に分解された後 GM3 ではなく GA2 に分解されることが解った。つまり Tay-Sachs 病マウスでは GM2 の一部が GA2 に分解され、ヘキソサミニダーゼ B によりさらに分解されていくために無症状であり、Sandhoff 病マウスではヘキソサミニダーゼ B 活性もないため GA2 や GM2 が蓄積して症状を呈するものと思われる。これらのモデルマウスはヒトとの違いが明らかにされ、将来的には病態解明や治療開発の良いモデルになるとと思われる。

文 献

- 1) Sango, K., Yamanaka, S., Hoffmann, A. et al. : *Nature Genet.*, 11, 170 (1995)
- 2) Yamanaka, S., Johnson, M.D., Grinberg, A. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 9975 (1994)