

山梨大学 国立精神・神経医療研究センター 合同シンポジウム

プログラム

平成 22 年 11 月 29 日 (月)

15:00-15:05 開催の挨拶 国立精神・神経医療研究センター
総長 樋口 輝彦

【Session 1 基礎から臨床へ】 座長 神経研究所 所長 高坂 新一

15:05-15:35 神経伝達物質の放出の動作原理とその破綻
山梨大学 大学院 医学工学総合研究部
生化学講座第一教室 教授 大塚 稔久

15:35-16:05 グリア細胞によるニューロンの異常興奮性の制御
山梨大学 大学院 医学工学総合研究部
薬理学講座 教授 小泉 修一

16:05-16:35 破局てんかん (乳幼児てんかん性脳症) の外科治療
センター病院
脳神経外科 部長 大槻 泰介

16:35-16:45 休憩

【Session 2 臨床から基礎へ】 座長 センター病院 院長 糸山 泰人

- 16:45-17:15 遺伝性痙性対麻痺の臨床・分子遺伝学
山梨大学 大学院 医学工学総合研究部
神経内科学講座 教授 瀧山 嘉久
- 17:15-17:45 精神遅滞関連疾患のゲノム・遺伝子解析の現状と課題
神経研究所
疾病研究第2部 部長 後藤 雄一
- 17:45-18:15 発達障害に注目したわが国の子どものメンタルヘルスの研究
:疫学調査成果から予防的介入へ
精神保健研究所
児童・思春期精神保健研究部
部長 神尾 陽子
- 18:15-18:20 閉会の挨拶
国立大学法人山梨大学
医学部 部長 有田 順

神経伝達物質の放出の動作原理とその破綻

国立大学法人山梨大学 大学院
医学工学総合研究部
生化学講座第一教室
大塚稔久

学習や記憶、情動などの脳神経高次機能は、脳内の複雑な神経回路網におけるシグナル伝達によって制御されている。シナプスは神経細胞間の接着部位であり、神経回路網のシグナル伝達の要である。前シナプスの形質膜直下にはアクティブ・ゾーンと呼ばれる特殊な構造体が存在し、神経伝達物質の放出を時間的・空間的に制御している。最近私共は、アクティブ・ゾーンに特異的に局在する蛋白質の同定に成功し、CAST(Cytomatrix at the Active zone-associated STructural protein)と命名した。CASTは他のアクティブ・ゾーン蛋白質 Bassoon, Piccolo, RIM1, Munc13-1 と巨大な分子複合体を形成し、神経伝達物質の放出をダイナミックに制御していることが明らかとなった。さらに、最近私共はアクティブ・ゾーンとシナプス小胞に局在するセリンスレオニンキナーゼ SAD を見出した。SADは前シナプス性に神経伝達物質の放出を制御し、アクティブ・ゾーン蛋白質 RIM1 をリン酸化する。本シンポジウムでは、CASTを介した分子複合体による神経伝達物質放出の制御機構と、SAD キナーゼによるリン酸化シグナルネットワークとその破綻に関する知見を紹介したい。

参考文献

- Hida et al., 2010. **J. Biochem.**
Inoue et al., 2006. **Neuron.**
Takao-Rikitsu et al., 2004. **J. Cell Biol.**
Deguchi-Tawarada et al., 2004. **J. Comp. Neurol.**
Ohtsuka et al., 2002. **J. Cell Biol.**

グリア細胞によるニューロンの異常興奮性の制御

国立大学法人山梨大学 大学院

医学工学総合研究部

薬理学講座

小泉 修一

グリア細胞は単なる神経細胞の支持細胞ではなく、神経細胞に寄り添い、各種化学伝達物質受容体・イオンチャネルを発現し、神経伝達物質刺激に即時的に応答し、所謂「グリア伝達物質」を放出することにより、周辺細胞とコミュニケーションをとる。このグリア伝達物質として、ATP は中心的な役割を果たしている。

ATP はエネルギーの通貨として細胞内に高濃度で蓄えられているが、細胞外に放出されて細胞間情報伝達物質として機能する。グリア細胞だけでなく、皮膚及び膀胱等、多くの組織、臓器は ATP を使って情報を発信している。グリア細胞、特にアストロサイトは、種々の神経伝達物質刺激及び機械刺激等により、ATP を放出する。放出された ATP は、ATP として又はアデノシンに代謝され、近傍の神経細胞を直接制御し得る。例えば、海馬の興奮性シナプス伝達を抑制し (Koizumi et al., PNAS, 2003; Wang et al., Neuron, 2003; Oliver et al., Science 2005)、延髄の呼吸中枢興奮により呼吸を亢進させ (Gourine et al., Science, 2010)、アデノシンに代謝されて睡眠調節を行う (Halassa et al., Neuron 2010)。また疾患との関連性では、アストロサイトからの ATP 放出能の低下 (細胞外 ATP 及びアデノシン) が、恒常的な興奮抑制作用の低下を招き、てんかん様の異常興奮を引き起こす (Boison, TiPS 2006; Mashino and Geiger, TiNS 2008)。アストロサイトはアデノシンを放出しないため、細胞外プリン濃度は ATP 放出に起因する。しかし、アストロサイトの ATP 放出メカニズムはよく分かっていない。コネキシン/パネキシンヘミチャネル、塩素イオンチャネル、マキシアニオンチャネル等を介する自由拡散が主たる経路と考えられているが、本シンポジウムでは、最近我々が明らかとした開口放出による ATP 放出メカニズムに関する知見を報告し、神経細胞の興奮性制御との関連性を考察する。さらに、本年から開始した NCNP 大槻泰介部長との共同研究により、我々は FCD てんかん患者の培養アストロサイトにおいて、ATP 伝播機能の低下傾向を見出した。これは、てんかん等、神経細胞の異常興奮性とリンクする可能性を示唆するものとして非常に興味深い知見である。

破局てんかん（乳幼児てんかん性脳症）の外科治療

（独）国立精神・神経医療研究センター

病院 脳神経外科診療部

大槻泰介

破局てんかん (catastrophic epilepsy) は、大田原症候群、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群など、乳幼児期に頻発するてんかん発作により重篤なてんかん性脳機能障害が生じ、その結果発達の停止・退行など破局的な発達予後を呈する乳幼児難治てんかんをさす。

原因は、皮質形成障害、周産期障害、腫瘍性病変、炎症、遺伝子異常など様々であるが、重篤な年齢依存性のてんかん性脳症を来す機序や進行する脳機能障害の病態について不明な点が多い。また治療に関しても、内科的治療（抗てんかん薬、ACTH 治療、ケトン食）や外科治療（病変切除、脳葉切除、多葉切除、半球離断、脳梁離断など）の有用性が報告されているがその長期予後は明らかではなく、多くの症例が重度の発達障害に至るものと推測される。しかし一方、早期のてんかん外科治療により良好な予後が得られる場合もあり、最新の遺伝子診断や画像診断に基づく診療指針の見直しと、外科治療対象症例の早期診断と早期治療の達成が求められている。

疫学的には、本邦の乳幼児破局てんかん患者数は数千人程度（有病率として乳幼児 1,000 人あたり 0.74 人）と予測されるが、その全貌と治療実態は未だ明らかではない。我々は稀少疾患でもある乳幼児破局てんかんの診療実態と長期予後の調査を行うため、2010 年度より東アジア地区（日韓中台）13 施設による国際多施設共同研究（FACE study）を開始している。

乳幼児難治てんかんの外科治療は、先端的な MRI、PET、SPECT などの神経画像と MEG や頭蓋内脳波記録などの電気生理学的診断技術を駆使し、幼弱脳に潜む原因病変を同定し摘出することでてんかんを根治し、てんかん性脳機能障害の進行を防ぎ発達障害を改善することを目的としている。今後、術前後の臨床情報や摘出標本を用いた研究により、乳幼児てんかん性脳症の病態の解明とより有効な治療法の開発がすすむことが期待される。

遺伝性痙性対麻痺の臨床・分子遺伝学

国立大学法人山梨大学 大学院

医学工学総合研究部

神経内科学講座

瀧山 嘉久

遺伝性痙性対麻痺 (Hereditary Spastic Paraplegia: HSP) は下肢の痙縮と筋力低下を呈する神経変性疾患群である。遺伝形式からは、常染色体優性遺伝性 (ADHSP)、常染色体劣性遺伝性 (ARHSP)、X連鎖性劣性遺伝性 (XRHSP) に分類されるが、頻度的には ADHSP が多く、ARHSP は少なく、XRHSP はまれである。

最近の分子遺伝学的アプローチの目覚ましい発展により、これまで 50 近い HSP 遺伝子座が判明し、そのうち約半数の原因遺伝子が同定されている。原因遺伝子が次々に同定されたことにより、同じ病型でも家系内・家系間で多彩な臨床像を呈することや、逆に異なる病型でもよく似た臨床像を呈することが判明しており、臨床像のみで HSP の確定診断を行うことはきわめて困難である。

本シンポジウムでは、我々が本邦ではじめて遺伝子変異を同定した SPG4 とシャルルヴォア・サグネ型痙性失調症 (ARSACS) の臨床・分子遺伝学について述べる。さらに、HSP についての全国多施設共同研究体制である Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC) について紹介する。このプロジェクトの目的は、全国的なゲノムリソースの収集を行い、大規模ゲノム解析により最良の遺伝子診断サービスを提供すると共に、本邦 HSP の分子疫学と自然歴を明らかにすること、将来的に多くの研究者に幅広く活用されるシステムとして、HSP の病態機序の解明と治療法の開発を目指すことである。

平成 22 年 11 月 1 日現在、全国 40 都道府県、119 施設から HSP 323 家系が JASPAC に登録され、232 index patient の検体が集積されている。これまでの網羅的遺伝子解析の結果、ADHSP 148 家系中 SPG4 (47%)、SPG31 (4%)、SPG3A (3%)、SPG8 (1%)、SPG10 (1%) であり、ADHSP の約 6 割で遺伝子診断が可能であった。一方、ARHSP 20 家系中 SPG11 (10%)、ARSACS (5%) であり、unknown type が 8 割以上を占めていた。今回、本邦 HSP の分子疫学がはじめて明らかになったが、今後、新規遺伝子座・遺伝子の同定、genotype-phenotype correlation、自然歴、分子病態の解明、治療法の開発を目指す予定である。

精神遅滞関連疾患のゲノム・遺伝子解析の現況と課題

(独) 国立精神・神経医療研究センター

神経研究所疾病研究第二部

病院臨床検査部及び外来部

TMC 臨床開発部

後藤雄一

ヒトゲノムプロジェクトを代表とする近年の分子遺伝学的研究手法の進歩は疾患研究に大きなインパクトを与えている。特にこれまで原因が明らかでなかった疾患の病因解明に広く応用され、優れた成果が上がっている。精神遅滞は一般集団の 1~3%に認められる疾患であるが、その病因はさまざまであり、脳奇形などの脳形成障害、糖代謝や脂肪代謝の障害などの代謝性脳障害などの遺伝子変異に基づくもの、一方で妊婦の感染症、アルコールや薬物の服薬、周産期の低酸素状態など主に環境要因に基づくものがある。欧米で始められた精神遅滞患者のゲノムバイオリソースの確保（レポジトリ）と臨床情報を集積したデータベースを利用して、精神遅滞関連疾患の一つとして脆弱 X 症候群（**fragile X syndrome**）の遺伝子が 1993 年に同定された。その後も欧米の研究者らは、バイオリソースと臨床情報の共有を行いながら、遺伝学的な研究手法の進歩をすばやく取り入れ多くの原因遺伝子を同定してきている。さらに、これら遺伝学的な研究成果を実際の臨床へと広く応用する試みも進んできた。

一方、日本では同様な精神遅滞関連疾患のレポジトリとデータベースがなく、そこで 2003 年から NCNP が中心となり、日本人精神遅滞関連疾患のレポジトリとデータベースの構築を行ってきた。既知の遺伝子解析を行いながら新たな手法も取り入れた解析を進めており、2010 年 10 月末現在で 366 家系の登録を得ている。しかし、それぞれの遺伝子変異陽性例の頻度が低いこと、染色体レベルでの遺伝子コピー増加や減少が比較的頻度の高いことなどが明らかになり、検査そのものの効率の問題、そして費用の問題、保険適用の問題など、我が国特有の問題も絡んで臨床への応用はほとんど進んでいない。

本口演では、このような現在の状況を整理し、そこから見えてくる課題について、特に研究の方向性及び精神遅滞関連疾患の遺伝学的検査の臨床応用への見通しをまとめてみたい。

発達障害に注目したわが国の子どものメンタルヘルスの研究 ：疫学調査結果から予防的介入へ

(独) 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 児童・思春期精神保健研究部
神尾陽子

近年、知的障害のない自閉症、アスペルガー症候群、ADHD、学習障害などを総称する「発達障害」の子どもたちが数%から10%に推定され、彼らの医療、教育、福祉上のニーズが注目されることとなった。今日では国の重要な施策の一つとして研究と支援システムの開発、普及が推進されている(発達障害者支援法平成17年施行)。発達障害に共通するのは、対人コミュニケーションや情動調整、注意配分など高次な情報処理不全を背景とした行動を主症状とするため、周囲からその問題を病態の反映として捉えにくい点である。

発達障害のなかでも、相互的な対人交流の障害・コミュニケーションの異常・関心や行動の反復・範囲の狭さの3主徴で定義される自閉症スペクトラム障害(Autism Spectrum Disorder: ASD)は、最も発症が早く、長い生涯にわたって持続するので、その社会生活への影響は甚大である。特に幼児期に的確な診断がなされないままだと、児童期以降に併発するうつや不安などの精神症状によりさらに社会適応やQOLは低下する。ASDは、1943年に児童精神科医カナーによって初めて報告された自閉症という疾患単位から発展した今日概念であるが、その概念は予測とは逆に拡張され、横断的分布(個人間)や発達経過(個人内)においてきわめて多様な状態が含まれるようになっている。

こうした連続的で多様な状態を含むASDに対する研究アプローチは、20年位前から、単一の「自閉症の本態」があると想定してその解明を目指す従来の研究から、パラダイムシフトを経て、個人間や個人内の多様性を明らかにする方向に向かうようになった。それ流れは、今日のエピジェネシスを裏付ける一般的な神経生物学的研究成果に裏打ちされ、これからのASD研究、ひいては発達障害研究において遺伝-環境相互作用(G-E)を明らかにし、子どもの障害の治療法そして予防法を開発するうえでますます重要になると思われる。今日、不十分でかつ必要な研究アプローチには、

- 1) 地域ベースで、症状が顕在化する以前から前向きにASD児の発達軌跡を調べる
- 2) 地域ベースで、ASDの有病率や症状の連続分布を調べる

といった疫学的アプローチが挙げられる。加えて従来の症例対照研究の枠組みによる行動-認知-神経連関を調べる多次元のアプローチを組み合わせることで、ASDの深い理解と治療への手がかりが得られることが期待される。当日は、これまでの研究とあらたな研究トピックの概要を紹介し、さらに来年から日本全国10万人の妊婦の参加を得て立ち上がる大規模な出生コホート(子どもの健康と環境に関する全国調査、通称エコチル)に関連する臨床的課題について言及する。