



第14回

(独)国立精神・神経医療研究センター
三施設合同研究発表会

プログラム・抄録集

日時：平成22年5月25日（火）14:00～17:30
場所：研究所3号館セミナー室

（意見交換会・懇親会：18:00～ 病院2階食堂）

プログラム

14:00

開会の辞

樋口輝彦 総長

14:10～15:10

病院

座長 糸山泰人 病院長

1) 精神疾患患者の転倒転落アセスメントシートの開発～第1報～

○伊藤淳子¹、植木厚雄¹、奥山沙織¹、小林千津子¹、小原路子¹、大草 由美子¹、
小宅 比佐子¹、山本 敏之²

国立精神・神経医療研究センター病院 ¹看護部 ²神経内科

2) 汎用化に向けた当院独自の簡易ガリアス・ブランク法の開発

○国仲伸男¹、川口 港¹、小川 勝¹、田島紹吉¹、吉田寿美子¹、有馬邦正²、
齊藤祐子¹

国立精神・神経医療研究センター病院 ¹臨床検査部 ²第一精神診療部

3) 光トポグラフィーによる小児難治性てんかんの脳血流動態の検討

○中川栄二^{1,2,4}、相崎貢一^{1,2}、石山昭彦^{1,2}、鋤柄小百合^{1,2}、竹下絵里^{1,2}、
須貝研司¹、佐々木征行¹、高橋章夫³、大槻泰介³

1) 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科、2) 小児神経科 NIRS 研究班、
3) 脳神経外科、4) トランスレーショナルメディカルセンター (TMC) 臨床開発部

15:10～16:10

精神保健研究所

座長 加我牧子

精神保健研究所長

1) ヒト生物時計機能の in vitro 評価法

○肥田昌子、渡邊真紀子、加藤美恵、北村真吾、榎本みのり、有竹清夏、
守口善也、三島和夫

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神生理研究部

2) 少年鑑別所における自習ワークブックを用いた薬物再乱用防止プログラムの開発とその効果

○松本俊彦¹⁾、千葉泰彦²⁾、今村扶美³⁾、小林桜児^{1,3)}、和田 清¹⁾

1)国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部

2)横浜少年鑑別所

3)国立精神・神経医療研究センター病院

16:10～16:20

休 憩

16:20～17:20 神経研究所 座長 高坂新一 神経研究所長

1) 核内受容体を標的とした新規自己免疫疾患制御法の探索

○大木 伸司、ベン レイバニー、吉村 元、山村 隆

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 免疫研究部

2) 多彩な発達障害の原因遺伝子 ARX の 3 遺伝子変異ノックインマウスの解析

○伊藤亨子、大澤麻記、伊藤雅之、北村邦夫、後藤雄一

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

17:20～17:30 講評 樋口輝彦 総長

17:30 閉会の辞 高坂新一 神経研究所長

18:00～ 意見交換会・懇親会（病院2階食堂）

精神疾患患者の転倒転落アセスメントシートの開発～第1報～

○伊藤淳子¹、植木厚雄¹、奥山沙織¹、小林千津子¹、小原路子¹
大草由美子¹、小宅比佐子¹、山本敏之²

国立精神・神経医療研究センター病院¹看護部²神経内科

【目的】

精神疾患患者は、精神症状の悪化、内服薬の影響、またこれらに伴う身体症状の変調から転倒転落のリスクが高い。平成20年度の独立行政法人国立病院機構病院での転倒転落発生率（＝転倒転落件数／入院患者数×100）は、精神科療養所0.163、病院500床以上0.260、療養所一般0.153であった。また、その中で患者影響レベル3b（事故のため本来必要でなかった治療や処置が必要になった）以上発生率は全て0.006であった。当院の転倒転落発生率は0.209、3b以上発生率は0.010と他施設に比べ高い。精神疾患患者に現行の40項目よりなる転倒転落アセスメントシートを適応すると「抗精神病薬の内服」がハイリスクに判定され、実態よりも高リスクであると判定されることが多い。現行の転倒転落アセスメントシートは、精神疾患患者の転倒転落アセスメントに必ずしも適していない。精神疾患患者に適した転倒転落アセスメントシートを作成することを目的とした。

【方法】

平成21年5月1日から平成21年12月25日までに当院精神科病棟に入院した患者135名を対象とし、転倒転落の既往がある患者93名と転倒転落の既往のない患者42名に分類した。転倒転落アセスメントシートの各項目を2群で比較した。ロジスティック回帰分析で転倒転落のリスクに有意に寄与する項目を評価した。改訂版転倒転落アセスメントシートを作成した。

【結果】

40項目中14項目で有意差を認めた。ロジスティック回帰分析から「自力端座位ができない」「70歳以上」「自立歩行できるがふらつきがある」「足腰や筋力の低下」「抗パーキンソン薬を内服」が有意であった。

【考察】

統計的に有意であった5項目以外に、精神疾患患者の行動に関係していると考えた「物忘れ（記憶障害）」「注意力散漫」を評価項目に加えた。また、転倒転落アセスメントに有用という報告がある「看護師の判断」も評価項目に加えた。われわれの改訂版転倒転落アセスメントシートは8項目で構成され、精神科病棟での転倒転落のリスクを簡便に評価でき、有用であると考えた。

【結論】

1. 現行の転倒転落アセスメントシートで、14項目に有意差を認めた。
2. ロジスティック回帰分析と精神疾患患者の行動に関係していると考えた項目から8項目で構成した新規転倒転落アセスメントシートを作成した。

汎用化に向けた当院独自の簡易ガリアス・ブラーク法の開発

○国仲伸男¹ 川口 港¹ 小川 勝¹ 田島紹吉¹ 吉田寿美子¹
有馬邦正² 齊藤祐子¹

国立精神・神経医療研究センター病院 1 臨床検査部
2 第一精神診療部

【背景】ガリアス・ブラーク法 (Gallyas- Braak:G-B) はアルツハイマー病(AD)の神経原線維変化(NFT)の染色として Gallyas によって考案され、その後 Braak によって改良された染色法である。さらに内原(1994)らによって前処理に過マンガン酸カリウム処理を行う改良 G-B 法 (以下、従来法) が考案され現在用いられている。しかし、使用する試薬や工程の多さなど、習熟した技術が要求される難度の高い染色法でもある。

【目的】硝酸ランタンは一般の病理検査室では用いない試薬である。本法の行程における硝酸ランタンの作用について疑問を持ち試験的に省略してみたところ、従来法と比較して遜色ない染色結果であった。これにより、硝酸ランタンの工程を省略して、より簡易な当院独自の G-B 法 (以下、簡易法) の確立を試みた。

【対象・方法】対象として Alzheimer 病(AD)、皮質基底核変性症、嗜銀顆粒性認知症、Pick 病、Ubiquitin positive dots と嗜銀顆粒が混在する例、Lewy 小体型認知症の剖検脳のホルマリンおよびパラホルムアルデヒド(PFA)固定パラフィン包埋 (6 μ m 厚) 切片を用いた。G-B 法につき、原法、従来法に加え以下の検討を行った。①硝酸ランタン省略の可否 ②対象症例での免疫染色との比較検討 ③ホルマリン固定と PFA 固定標本の比較④非コーティングとコーティングスライドガラスを用いた場合の反応性の違い。⑤developer 液にゼラチンを添加することで、G-B 法で常に問題となる血管や赤血球などの非特異反応や銀鏡反応が抑えられるか検討した。

【結果】①硝酸ランタンの行程を省略しても従来法と比較して遜色ない染色結果であった。これにより必要な試薬が減り、染色時間が約半分で済む。②AD など染まらなくてはいけない症例と Ubiquitin dots や Pick 球など染まらなくてはいけない症例について免疫染色と比較したがいずれも矛盾のない結果であった。③固定法はホルマリンと比較して、PFA 固定は非特異的反応が若干目立つが、評価は可能であった。④選択すべきスライドガラスは非コーティングが望ましい。⑤コーティングガラスの場合は、developer 液に 1%ゼラチンを添加することである程度非特異反応を抑え、特異反応とのコントラストを良好にすることが可能であった。

【考察】従来法で加わった工程である、前処理としての過マンガン酸カリウム処理を行うことで硝酸ランタンが不要になったと考えられる。硝酸ランタンも弱い酸化作用を持つことから、同じ作用があれば他の酸化剤でも代替可能である (Dr. H. Braak, Clinical Neuroanatomy, Ulm of University, 私信)。すなわち、従来法では酸化操作を 2 度行っていることになるため、硝酸ランタンを省略することは原理的にも可能であることが示唆された。

【結語】簡易法の開発により、今まで G-B 染色に馴染みのなかった一般の病理検査室でも行い易い染色法になったと考える。

光トポグラフィーによる小児難治性てんかんの脳血流動態の検討

○中川栄二^{1, 2, 4}、相崎貢一^{1, 2}、石山昭彦^{1, 2}、鋤柄小百合^{1, 2}、竹下絵里^{1, 2}、
須貝研司¹、佐々木征行¹、高橋章夫³、大槻泰介³、

- 1) 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科、2) 小児神経科NIRS研究班、
3) 脳神経外科、4) トランスレーショナルメディカルセンター (TMC) 臨床開発部

【目的】 時間的分解能に優れる光トポグラフィー (NIRS) を用いて、てんかん発作前後の脳内ヘモグロビン (Hb) 動態を経時的に観察し、3D マッピングを用いててんかん発作焦点を同定すること、また、発作間欠期の神経血管カップリング反応から、MRI や SPECT では捉えられない異常構造部位を検知することを目的とした。

【方法】 NIRS 計測は ETG-4000 を使用した。小児難治てんかん患者を対象とし、両側頭頂後頭部にプローベをおき、合計 24 チャンネルで、酸素化 (Oxy) Hb、脱酸素化 (Deoxy) Hb、総 Hb (Oxy-Hb + Deoxy-Hb) を測定した。尚、NIRS 検査前に保護者に対し文書で説明し同意を得た。また院内倫理委員会の承認を得ている。

(1) 発作時 NIRS: 発作時の計測では、小児てんかん患者 (10 例) を対象にてんかん発作前後の脳内 Hb パターンの検討を行い MRI 画像から再構成した 3D 画像上にマッピングを行い、発作焦点について検討した。

(2) 発作間欠期 NIRS: 発作間欠期は、片側巨脳症患者 (3 例) を対象として計測した。安静閉眼時または睡眠時において光刺激 (0.6J、1Hz) を 5 秒間刺激後、30 秒間隔で合計 3 回反復した際の波形を加算平均し、術前後の Hb 波形パターン変化を検討した。

【結果】 (1) 発作時 NIRS を 10 例施行し 8 例で発作時脳血流変化をとらえることができた。症例: 10 歳女兒、恐怖発作。頭部 MRI で右頭頂部の限局性の皮質異形性の所見を認め、脳波で右中心部、頭頂部、側頭部に最大振幅を有する棘徐波を認め、脳血流 SPECT では両側頭頂葉に血流増加を認めた。発作時 NIRS では、てんかん発作の数秒前から Deoxy-Hb が上昇、Oxy-Hb が低下し、発作開始直後から右縁上回付近の Oxy-Hb 上昇を確認した。頭蓋内電極でも右縁上回上のグリッドから周囲に伝播する発作焦点を認め NIRS 結果と一致し、焦点切除術を施行した。

(2) 発作間欠期 NIRS: 片側巨脳症例の非発作時 NIRS では、タスク後の波形パターンに左右差を認め、同一半球内で多彩な異常波形パターンを認めた。術後、発作が消失した例では、術後早期から非巨脳側の波形の同期性は改善し、単相性に Oxy-Hb が上昇し、Deoxy-Hb が低下する正常パターンの波形が増加していた。発作が再発した症例では発作出現前から非巨脳側の異常パターンの波形を認めた。

【考察】 (1) 発作時 NIRS では、てんかん発作に先行して Deoxy-Hb の上昇および Oxy-Hb の低下を認めた。これは、発作時脳波の連続した棘波出現と一致しており、異常な神経活動亢進によって、組織内の酸素過剰消費/低酸素を反映している可能性がある。てんかん発作直後に、Deoxy-Hb が減少し、Oxy-Hb が上昇するのは、2 次反応としての脳血流上昇に伴う酸素供給および静脈内 Deoxy-Hb の wash out を反映しているものと考えられる。発作時の Hb 変化は、従来報告されている Oxy-Hb

の変化だけでなく、Deoxy-Hb も指標としての重要性を示唆している。また、今回のように 3D マッピングを使用することで SPECT よりも詳細な経時的血流変化の把握が非侵襲的に可能であった。

(2) 片側巨脳症の発作間欠期における非巨脳側の Deoxy-Hb 優位の波形パターンは、巨脳側の高度な脳波異常や、それに伴う非巨脳側の神経活動抑制、神経血管カップリングの障害を反映しているのかもしれない。一方、脳実質内細動脈の血管口径がアストロサイトを介して調節されていることが報告され、アストロサイトの介在するメカニズムは functional hyperemia として生じる脳血流の増加の約 50%を担うと推定されている。そのため、MRI で描出されないような大脳白質の微細な構造異常が、NIRS でのタスクに伴う Hb パターン異常として検知できる可能性があり、片側巨脳症の非巨脳側（健側と考えられている脳）の脳機能評価にも有用なツールであると考えられた。

【結語】NIRS は、てんかん発作時の脳血流分布を経時的に、かつ非侵襲的に観察することができる脳機能検査であり、3D マッピングによりてんかん発作焦点の同定と発作伝播の観察が可能であった。発作間欠期でも、NIRS の波形パターンの評価が、術後経過観察に有用である可能性が示唆された。

ヒト生物時計機能の in vitro 評価法

○肥田昌子、渡邊真紀子、加藤美恵、北村真吾、榎本みのり、
有竹清夏、守口善也、三島和夫

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所
精神生理研究部

睡眠覚醒、自律神経系、代謝系活動にみられる概日リズムは、生体内に存在する内因性の生物時計により制御され、明暗サイクルや摂食などの環境要因によって同調する。哺乳類では、脳視床下部・視交叉上核に存在する中枢時計が、他の組織・器官の細胞に備わっている時計(末梢時計)に階層的に作用して末梢時計リズムを統合している。睡眠相前進型、睡眠相後退型、フリーラン(非同調)型などの概日リズム睡眠障害は、生物時計機能の異常や不適応から生じていると考えられているが、概日リズム睡眠障害の病態を精確に理解し、有効な治療法を提供するには、個人の生物時計機能の障害を正しく評価することが必要である。しかしながら、既存の手法では、深部体温や神経内分泌リズムの測定を数週間にわたって行う必要があるため、医療現場での普及は進まず、より簡便で汎用性のある評価法の開発が求められている。生物時計の発振機構には、時計遺伝子群が構成する転写・翻訳制御のネットワークが深く関与している。このことは、末梢細胞における遺伝子発現リズムを測定することで個人の生物時計機能を評価できる可能性を示唆している。

そこで、我々は、研究協力の同意が得られた20歳代健常被験者に対して、皮膚生検を行い、初代線維芽培養細胞を樹立した。被験者から得られた初代線維芽培養細胞に、エレクトロポレーション法により、概日リポーター遺伝子Per1::Luc(時計遺伝子Per1プロモーター+ルシフェラーゼ遺伝子)およびBmal1::Luc(時計遺伝子Bmal1プロモーター+ルシフェラーゼ遺伝子)を導入した。その後、37°Cに設置した微弱発光測定装置を用いて、細胞内のルシフェラーゼ発光量リアルタイムモニタリングを行い、被験者の初代線維芽培養細胞におけるPer1::LucおよびBmal1::Luc発光量の経時的变化を解析した。その結果、初代線維芽培養細胞にウイルスを用いない手法で概日リポーター遺伝子を導入し、Per1::LucおよびBmal1::Lucが約24時間周期の概日リズムを示すこと、特に、Bmal1::Lucは非常に安定した顕著な概日リズムを示すことが明らかとなった。このような生体組織を利用した時計遺伝子発現リズムin vitro測定系が確立したことは、概日リズム睡眠障害の病態解明に大きく貢献できると考えられる。今後は、同一被験者において、従来法による生理機能と末梢細胞における時計機能の同時評価を行い、生理リズムおよび時計遺伝子発現リズムの特性を比較・検証し、概日リズム睡眠障害診断システムの開発を目指す。

少年鑑別所における自習ワークブックを用いた 薬物再乱用防止プログラムの開発とその効果

○松本俊彦¹⁾、千葉泰彦²⁾、今村扶美³⁾、小林桜児^{1,3)}、和田 清¹⁾

¹⁾国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部

²⁾横浜少年鑑別所

³⁾国立精神・神経医療研究センター病院

若年の薬物乱用者の多くは、保健医療機関ではなく、少年鑑別所や少年院といった司法関連機関で処遇されている。しかし、意外に知られていないことであるが、少年院でこそ矯正教育の一環として薬物乱用防止教育がなされているものの、少年鑑別所では、職員の個別的な助言を除けば、系統的な薬物再乱用防止教育がほとんどなされていない現状にある。本研究では、薬物乱用問題を持つ少年鑑別所被収容少年のための自習ワークブックを開発し、介入の効果を検討した。

まず我々は、独自に作成した自習ワークブックを、少年鑑別所に入所する薬物乱用者 59 名に対して介入を試み、その前後で薬物依存に対する自己効力感スケールと Stages of Change Readiness and Treatment Eagerness Scale (SOCRATES) 尺度を用いた評価を行った。その結果、薬物依存に対する自己効力感スケール得点の上昇は不十分なものであったが、薬物依存症に対する問題意識と治療に対する動機付けの程度を反映する SOCRATES 項目の得点については、十分な上昇が認められた。また、ワークブックを実施した被収容少年の 65%が難易度を妥当と感じており、90%あまりの者がワークブックの有用性を認める回答をした。

続いて、我々は、薬物乱用者の重症度による介入効果の相違を検討するために、少年鑑別所に入所する薬物乱用者 46 名に対し、自習ワークブック「SMARPP-Jr.」を実施し、介入前の DAST-20 (Drug Abuse Screening Test, 20 items)、ならびに、介入前後の薬物依存に対する自己効力感スケールおよび SOCRATES 得点の変化を測定した。その結果、ワークブックの実施により、軽症群では、問題意識の深まりと治療動機の高まりを示唆する評価尺度上の変化が見られたが、薬物欲求に抵抗できる自信については変化が見られなかった。一方、重症群では、薬物欲求に抵抗できる自信の高まりを示唆する評価尺度の変化が見られたが、問題意識の深まりや治療動機の高まりを示唆する変化は認められなかった。

以上の結果から、少年鑑別所における本自習ワークブックの実施が、薬物乱用問題を抱える少年が自らの問題に対する認識を深め、援助を受けることの必要性の自覚を促す可能性が示唆された。また、本ワークブックを利用した者の感想から、ワークブックの難易度が適切

なものであり、利用者の大半が有用であるという感想を持ったことが明らかにされた。自習ワークブックは簡便かつ一定の効果が見込める介入方法といえるが、今後は重症度に対応した複数のバージョンを作成すること、さらには、重症薬物乱用者に対しては、地域における継続した支援体制を構築することが必要と考えられた。

核内受容体を標的とした新規自己免疫疾患制御法の探索

○大木 伸司、ベン レイバニー、吉村 元、山村 隆

国立精神・神経医療研究センター神経研究所

免疫研究部

免疫研究部では、自己免疫疾患である多発性硬化症（MS）の病態解明と、これに基づく新規治療法の探索を主要プロジェクトとしている。私たちの研究グループは、有望な MS 治療標的として種々の核内受容体分子に関する研究を展開しており、とくに MS 患者 T 細胞の網羅的遺伝子発現解析から着目するに至ったオーファン核内受容体 NR4A2 が、病態モデルマウスなどを用いた一連の解析から、病原性 T 細胞の炎症性サイトカイン産生に深く関わることを明らかにしてきた（PNAS 2008）。今回の発表では、NR4A2 と自己免疫病態との相関、NR4A2 による制御の分子機構、および NR4A2 を標的とした治療法の可能性の 3 点を中心に報告する。

まず、MS の病態モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）発症マウス、および別の自己免疫病態モデルである実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）発症マウスにおいて、標的臓器浸潤 T 細胞と末梢血 T 細胞の NR4A2 の発現変動が同様のパターンを示したことから、NR4A2 が自己免疫応答に相関して誘導される可能性が示された。さらに自己免疫病態に関わる炎症性 T 細胞である Th1 細胞と Th17 細胞のうち、NR4A2 発現は Th17 細胞に局限して認められ、強力な炎症性サイトカインである IL-17 産生を制御することが明らかとなった。とくに MS においては、初期病態をモニタリングする方法がいまだ確立されておらず、MRI を用いた画像診断などが必要とされるが、今回の結果から、末梢血 T 細胞の NR4A2 発現をモニターすることで、Th17 依存性の自己免疫病態を簡便に予測できる可能性が示唆され、MS バイオマーカーとしての NR4A2 の応用可能性を開く結果と考えられる。

次に、NR4A2 の機能をより詳細に解析するツールとして作製した NR4A2 特異的 siRNA 用いて、Th17 細胞における NR4A2 の作用メカニズムの解明を試みた。すでに報告した通り、siRNA 処理した Th17 細胞の IL-17 産生は顕著に抑制された。Th17 細胞の IL-17 産生に必須の上流の遺伝子群の挙動を解析した結果、Th17 細胞分化に重要なサイトカイン IL-21 の発現が、siRNA 処理により強く抑制されることが明らかとなった。抗原刺激を受けて分化を開始した Th17 細胞は、自身が産生する IL-21 産生により増殖し、さらに IL-23 受容体 (IL-23R) を発現する。そして抗原提示細胞が産生する IL-23 が、Th17 細胞上の IL-23R に働きかけることその形質を安定化し、分化が完了することが知られている。NR4A2 は、主に IL-21 産生制御を介して、下流の IL-17 産生をコントロールすることが明らかとなった。

最後に MS 治療標的としての NR4A2 の適性を評価するために、siRNA の EAE 抑制効果を検討した。安定化試薬に封入した siRNA を、EAE 誘導 10 日後のマウスに単回静脈投与すると、所属リンパ節細胞の抗原特異的 IL-17 産生と、CNS への細胞浸潤の減少を伴って、EAE の病態が一過性に強く抑制された。RNA 干渉法を用いた NR4A2 の発現制御により EAE/MS 病態が直接改善できることが明らかとなり、将来的には NR4A2 を標的とした新規 MS 治療法の可能性が考えられる。

一連の解析から、NR4A2 が MS の病態形成に密接に関わる極めて興味深い分子であることが改めて示された。現在、種々の遺伝子改変マウスを組み合わせ、自己免疫病態形成と NR4A2 機能の相関をより詳細に解析とともに、低分子化合物ライブラリーの in silico スクリーニングによる NR4A2 阻害剤の探索を進めている。

多彩な発達障害の原因遺伝子 ARX の 3 遺伝子変異ノックインマウスの解析

○ 伊藤亨子、大澤麻記、伊藤雅之、北村邦夫、後藤雄一

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第 2 部

目的：Aristaless-related homeobox gene (ARX)は X 染色体上のペアド型ホメオボックス遺伝子 (OMIM300382) で、この遺伝子変異によりウエスト症候群や精神遅滞、滑脳症などの多彩な表現型をとる 1,2,3。Arx ノックアウト (KO) マウスの研究より、Arx の機能は、基底核原基由来神経前駆細胞の接線方向移動に関与し、大脳基底核の形成、大脳皮質と線条体の GABA 作働性介在神経細胞と線条体のコリン作働性介在神経細胞の発生、中隔核と大脳基底部のコリン作働性投射神経細胞の発生に関与していることが知られている 3,4。本研究では、精神遅滞および滑脳症の患者より同定された Arx 変異ノックイン (KI) マウスを 3 種作製し、多彩な表現型をもたらす病態解明のために組織的、行動学的解析を行なった。

方法と結果：対象とした変異は、ARX のホメオドメイン内のミスセンス変異 p.P353L と p.P353R (以下 PL、PR) とポリアラニン領域の伸長変異 c.333_334ins(GCG)7 (以下(GCG)7) である。PR は滑脳症の原因であり、この「滑脳症」型変異 KI マウス (Lis-KI) は、生後間もなく死亡し、KO に類似の脳形成異常を呈した。一方、PL と(GCG)7 はてんかんを伴う精神遅滞の原因であり、この「精神遅滞」型変異 KI マウス (MR-KI) では、脳形成異常を認めなかった。組織的解析では、GABA 作働性介在神経細胞およびコリン作働性投射神経細胞と介在神経細胞の発生において、Lis-KI は KO 類似の分布を示し、MR-KI は線条体介在神経細胞とコリン作働性神経細胞の発生異常にとどまっていた。行動学的解析では、MR-KI は、海馬依存性学習障害があり、(GCG)7 変異マウスは PL 変異マウスより重篤であった。さらに、(GCG)7 変異 KI マウスでは、てんかん発作や不安と自発運動量の亢進が顕著であった。

考察：本研究は、滑脳症並びに精神遅滞のヒトより同定された 3 種の ARX 変異が、マウスにおいて異なる神経発生障害をもたらし、神経症状や行動異常を呈することを実証した。また、2 種の MR-KI マウスの表現型比較から、GABA 作働性神経細胞とコリン作働性神経細胞の発生異常の違いが行動異常の多様性につながりうることが示唆された。これまで、ARX 関連疾患の病態研究は、in vitro や Arx ノックアウト動物を用いて展開されてきたが、多彩な表現型を解明するには不十分であった。我々の Arx KI マウスは、ヒトの病態解明や治療法開発に、より有効なモデルであり、さらに ARX の神経発生における機能解明にも有意義である。

【文献】 1. Strømme et al. (2002) Nat. Genet. 2. Bienvenu et al. (2002) Hum. Mol. Genet.
3. Kitamura et al. (2002) Nat. Genet. 4. Colombo et al. (2007) J. Neurosci