

合同シンポジウム

13:00～17:00

13:00～13:10
開会あいさつ 加我 牧子(国立精神・神経センター精神保健研究所長)

【神経班 1】
司会◎有馬 邦正(国立精神・神経センター武蔵病院)

13:10～13:25
リサーチ リソース ネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源(剖検脳等)の確保
有馬 邦正(国立精神・神経センター武蔵病院)

13:25～13:40
ジストニアと脳深部刺激療法
横地 房子(東京都立神経病院)

13:40～13:55
本邦における若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎の実態
亀井 聡(日本大学)

13:55～14:10
てんかんの新たな治療法開発と標準化に関する研究
井上 有史(静岡てんかん・神経医療センター)

【発達障害班】
司会◎佐々木 征行(国立精神・神経センター武蔵病院)

14:15～14:30
脳MRを用いた急性脳炎・脳症の病態解析:二相性脳症を中心に
高梨 潤一(亀田メディカルセンター)

14:30～14:45
発達期に発生する外因性脳障害の診断・治療予防のための実証的研究とガイドライン作成
田村 正徳(埼玉医科大学)

14:45～15:00
モデル動物を用いた発達障害の病態解明と治療法開発へのアプローチ
湯浅 茂樹(国立精神・神経センター神経研究所)

15:00～15:15
精神遅滞リサーチ・リソースの拡充と病因・病態解明をめざした遺伝学的研究
中川 栄二(国立精神・神経センター武蔵病院)／後藤 雄一(国立精神・神経センター神経研究所)

15:15～15:30
ディスレクシアの遺伝子スクリーニング開発
杉田 克生(千葉大学)

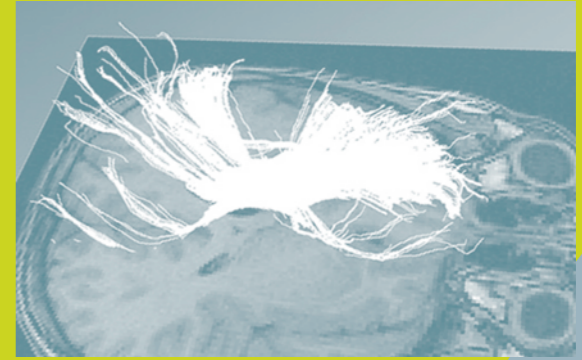
【神経班 2】
司会◎木山 博實(大阪市立大学)
16:00～16:15
Charcot-Marie-Tooth病のハイスループット遺伝子診断システムの確立
高嶋 博(鹿児島大学)／有村 公良(鹿児島大学)

16:15～16:30
世界視野にみた本邦の二分脊椎医療と最先端研究の現状と諸問題
大井 静雄(東京慈恵会医科大学)

16:30～16:45
筋萎縮性側索硬化症の発症機序における軸索輸送異常について
荒木 敏之(国立精神・神経センター神経研究所)

16:45～17:00
精神・神経疾患研究におけるマームセットの可能性
中村 克樹(国立精神・神経センター神経研究所)

合同シンポジウム



市民公開講座

2008年2月6日(水)

合同シンポジウム◎13:00～17:00 市民公開講座◎17:30～19:15

東商ホール

東京都千代田区丸の内3-2-2 東京商工会議所ビル4F

厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 H19年度神経疾患班・発達障害班

神経の発生・変性・再生 — 疾患研究の最前線2008 —

市民公開講座

17:30～19:15

座長◎後藤 雄一(国立精神・神経センター神経研究所)

17:30～17:40
開会あいさつ
高坂 新一(国立精神・神経センター神経研究所長)

17:40～18:25
進歩するてんかんの画像診断
佐藤 典子(国立精神・神経センター武蔵病院)

18:30～19:15
エピジェネティクス:脳を維持する遺伝子調節メカニズム
久保田 健夫(山梨大学)

※プログラムは一部変更される場合がございます。

予稿集

シンポジウム専用ホームページ

<http://www.kuba.co.jp/ncnp2008/>

ご挨拶

国立高度専門医療センターの一つである国立精神・神経センターは、精神疾患、神経疾患、筋疾患、発達障害ならびに心身症を中心に専門的、先駆的医療を行っております。同時に、「精神・神経疾患研究委託費」事業を通して臨床研究を推進し、これら脳や神経の疾患に関する医療を発展させることを目指しています。

我が国は他の先進国と同様に国民の高齢化に直面して、パーキンソン病などの神経疾患が増加の一途を辿っております。一方、少子化という社会情勢のなかで、将来の日本を背負う子どもたちの健やかな発達を阻むいろいろな脳の病気が存在します。

平成19年2月に、「精神・神経疾患研究委託費」の神経疾患研究班と発達障害研究班における研究成果を公開し、医師や研究者に加え、関心のある一般の方々を対象に聴講していただくことを目的として合同シンポジウム／市民公開講座を開催しました。

本年度も、「神経の発生・変性・再生」と題して、合同シンポジウムでは神経疾患研究8班と発達障害5班のすべての班が最新の研究成果を発表し、委託費研究課題を概観していただきます。神経のネットワークである脳がどのようにできるのか（発生）、その脳に損傷を起こすメカニズムはどのようなものなのか（変性）、損傷した神経が元にもどるのか（再生）、に関する話題を、特に病気との関係で取り上げています。これを契機に、ご参加いただく専門家間で領域を超えた共同研究を育てたいと希望しています。

また、市民公開講座では最先端の脳画像診断と遺伝子の話をさせていただきます。目を見張るような画像診断の進歩と一風変わった遺伝子の働きかたについてのお話です。どちらも興味深く聞いていただけると存じます。

ご来場いただきました皆様には感謝申し上げますとともに、複雑で不思議な脳と神経の世界をご理解いただく一助となれば幸いです。

平成20年2月

後藤 雄一（国立精神・神経センター）
有馬 邦正（国立精神・神経センター）

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費
平成19年度神経疾患班・発達障害班
合同シンポジウム／市民公開講座 担当

リサーチ リソース ネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源（剖検脳等）の確保	4
有馬 邦正	
ジストニアと脳深部刺激療法	6
横地 房子	
本邦における若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎の実態	8
亀井 聡	
てんかんの新たな治療法開発と標準化に関する研究	10
井上 有史	

リサーチ リソース ネットワークを用いた 神経・精神疾患の研究資源(剖検脳等)の確保

国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部部长 有馬 邦正

ブレインバンクは剖検時に得られた脳組織を凍結保存し神経・精神疾患の病態解明と治療法の開発研究に提供するための組織機構であり、国家戦略を担う基盤整備事業である。欧米ではブレインバンクは1980年代後半から、そのネットワーク化は90年代後半に急速に進歩したが、日本では死体解剖保存法等に十分な規定がなく、ブレインバンクの整備は10年以上遅れている。

リサーチ リソース ネットワーク (Research Resource Network, RRN) は、1997年(平成9年)

に神経変性疾患、筋疾患、および慢性精神疾患等の病態解明研究のための剖検脳組織・生検筋組織・ゲノムDNAなどの研究資源の検体情報をネットワーク上にデータベース登録し共有する目的で開始された。剖検脳はRRN参加病院で保存されている。RRNは現在でも日本で唯一の剖検脳検体情報ネットワークである。2004年(平成16年)以降は精神・神経疾患研究委託費の補助により運営されている。国立病院機構13病院と、国立精神・神経センター武蔵・国府台病院の合計15病院を組織化している(図1)。

1. ブレインバンク ネットワークの モデル事業としてのシステム整備活動

剖検脳組織は、死体解剖保存法(昭和24年公布)や病理解剖指針(昭和63年)の規定を厳守し、医学研究に関する各種倫理指針を遵守して保存され、研究利用に提供されなければならない。従来は「死体解剖保存法に基づいた病理解剖への同意」をご遺族から得ていたが、国立精神・神経センター武蔵病院では、「疾病の原因・病態を究明するための保存と使用」を明記し(1999年)、「ゲノム解析研究への使用」を明記し(2001年)、「ネットワーク登録」を明記し(2005年)た同意書書式に改訂した。RRN参加病院ではこれを受けて研究使用の同意書を標準化している。また、検体保存プロトコルの作成、病理検体の外部研究機関への

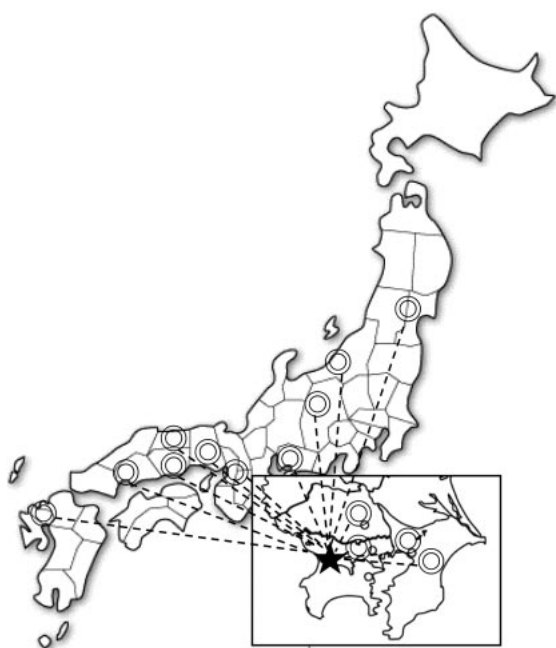


図1 RRN参加病院の分布

提供の手順書の作成などのシステム整備を重ね、参加病院が共通の基準で検体を保存してきた。また、1999年以前に病理解剖され、研究使用を明記した同意を得ていない検体の研究使用に際しては、ご遺族を直接訪問し、新しい同意書で再同意を得る作業を続けている。

分担研究者の法医学者が、神経・筋疾患患者の特有な病態を考慮した異状死のガイドラインの作成、医療関連死モデル事業の利用、および病理解剖実施の可否の明確化を企画している。

ブレインバンクの発達のためには「剖検病理検体を医学研究に使用する際の法的・倫理的指針」の作成が望まれる。

2. RRN剖検検体の蓄積と研究使用

RRN剖検検体データベースへの新規登録は年間に70-100件で、2007年末の登録総数は1,320件である。表1は剖検診断名別の登録検体数を示す。検体は主要神経・精神疾患を網羅している。RRN参加病院から外部外部研究機関への検体の提供を積極的に進めている。

3. 生検筋、生検末梢神経、疾患ゲノムの蓄積

ヒト生検筋レポジトリ (国立精神・神経センター筋バンク、責任者は神経研究所 西野一三部長)は1978年以来、生検凍結筋組織(総計10,286検体)、培養筋芽細胞、神経筋疾患等のヒトゲノムを保存し、研究利用に提供してきた。また、精

表1 RRN剖検診断名別登録件数(2007年)

病名	件数
1 amyotrophic lateral sclerosis	167
2 schizophrenia	86
3 Alzheimer's disease	84
4 Parkinson's disease	73
5 multiple system atrophy	68
6 myotonic dystrophy	49
7 progressive supranuclear palsy	42
8 Duchenne's muscular dystrophy	36
9 Dementia with Lewy bodies	29
10 Creutzfeldt-Jakob disease	24
11 spinocerebellar degeneration	23
12 DRPLA	20
13 Machado-Joseph disease	19
14 cerebral thrombosis	18
15 intracerebral hemorrhage	14
15 Huntington's disease	14
17 Fukuyama-type congenital muscular dystrophy	13
17 vascular dementia	13
19 other cerebral palsy	12
20 MELAS	11

神疾患等のゲノムは、2003年から神経研究所疾病研究第三部(責任者 功刀浩部長)のイニシアチブのもとに武蔵病院を受診する患者様(統合失調症281、気分障害180、脳器質性症候群88人)と健常者(511人)から、インフォームドコンセントを得て末梢血を研究に提供していただき、DNA、RNA、血漿成分を分離保存し、芽球化保存している。

●アリマ クニマサ●



国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部部长。医学博士。1978年信州大学医学部医学科卒。国立精神・神経センター武蔵病院精神科医長、(財)東京都精神医学総合研究所研究員を経て2000年より現職。専門は精神医学と神経病理学。特に認知症の臨床診断と神経病理学。現在はブレインバンクのシステム整備を中心課題としている。

ジストニアと脳深部刺激療法

東京都立神経病院脳神経内科部長 横地 房子

ジストニアの病態は多様で、持続性筋収縮を特徴とし、通常、捻転性かつ反復性の運動あるいは異常な姿勢あるいは体位（肢位）をとる神経学的な異常症と称される。原因疾患によって一次性ジストニア（原発性ジストニア）と二次性ジストニア（続発性ジストニア）に、症状罹患部位によって全身性、局所性、分節性、多巣性、片側性に分類される。小児期に発症するジストニアは全身型になることが多い。ジストニアを来す他の原因疾患がなく、ジストニア以外に明らかな症状を認めない病態を示す一次性ジストニアにはDYT1（早期発症捻転ジストニア）、DYT5（瀬川病）などがある。二次性ジストニアを引き起こす疾患として脳性麻痺、脳炎後、Hallervorden-Spatz病などがある。本論ではジストニア、特に小児期に発症率が高い全身性ジストニアを中心にジストニアに対する外科治療の臨床効果やそのメカニズムについて述べる。

1. ジストニアに対する外科治療

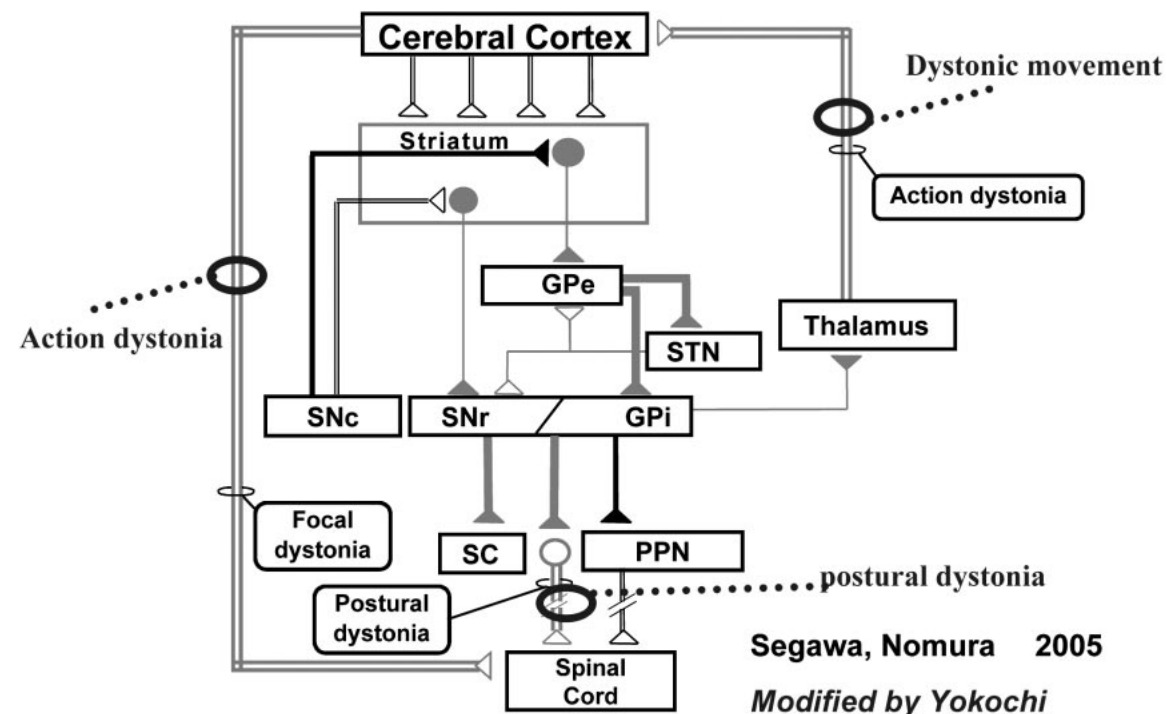
ジストニアに対する外科治療はパーキンソン病に対する外科治療の変遷とともにある。パーキンソン病の外科治療は1980年前後までは温熱凝固による破壊術が中心に行われていたが、1990年代に脳深部刺激療法（deep brain stimulation DBS）が導入された。標的部位は振戦軽減を目的として主に視床の破壊が行われていたが、薬物治療による症状の変化に伴い、淡蒼球内節、さらに視床下核

に対する治療が行われている。パーキンソン病外科治療のこの変遷に伴い、ジストニアでも標的部位が視床から淡蒼球へと拡大し、さらに破壊術に加えて刺激術が導入された。淡蒼球内節刺激術はジストニア、特に一次性ジストニアの症状改善に対して非常に有効である。

ジストニアに対する視床破壊術の臨床効果はよい経過を示した例がある一方で麻痺合併例や死亡例の報告もあり、ジストニアの病態によって効果が異なることが示唆される。淡蒼球破壊術は二次性ジストニアよりも一次性ジストニアにおいてより改善度が高く、体軸症状の改善に有効で、BFM scale 30-80%の改善が報告される一方で、持続的な構音障害、視野障害の報告も散見される。1989年にパーキンソン病治療に導入されたDBSがジストニア例に応用され、画期的な改善効果が報告されたのは1999年、一次性ジストニア例（49才成人例）であった。この報告以後、ジストニアに対する両側淡蒼球DBSの報告が相次ぎ、一次性ジストニアに対する淡蒼球DBSの有効性は確実なもの認められるようになった。

2. 全身性ジストニアに対する淡蒼球DBSの効果

- (1) 一次性および二次性全身性ジストニアにする淡蒼球DBSの治療効果と長期予後
自験例を中心に一次性および二次性ジストニア



に対する淡蒼球DBSの臨床効果をBFM scoreおよびdisability scaleの経時的変化を元に提示する。一次性ジストニアでは徐々にBFM scoreが改善し、それにほぼ平行にdisability scaleが改善した。歩行や移動に全介助を必要とした、あるいは歩行が不能であった例では6ヶ月前後で独歩が可能になり、その後も運動機能の改善が認められた。二次性ジストニアではBFM scoreが術後にすこし減少しジストニアの軽減を認めるがdisability scaleはほとんど変化しなかった。

(2) 淡蒼球DBSによるジストニア改善の経時的変化

全身性ジストニアの不随意運動はジストニア運動、姿勢ジストニア、動作性ジストニアに分類さ

れる。淡蒼球DBS後にはジストニア運動がまず軽減し、ついで姿勢ジストニアの改善、最後に動作性ジストニアが軽快した。すなわち、ジストニアにおいて認める動作性ジストニア、ジストニア姿勢、動作時ジストニアの改善は異なる系を介している可能性が示唆された（図）。

また術後1-2ヶ月においては刺激中断で激しいジストニアが再現したが、術後の時間経過が長くなるとともに刺激中断によってジストニア再現までに長い時間がかかるようになる。DBSによる刺激の効果はジストニア発現に関する系に対して単純に抑制的あるいは促進的に作用するのではなく、再構築する作用を持つ可能性が考えられる。

●ヨコチ フサコ●



東京都立神経病院脳神経内科部長。医学博士。1970年日本医科大学卒業。順天堂大学医学部脳神経内科助手、東京都神経科学総合研究所研究員などを経て1991年から東京都立神経病院在籍、2005年7月から現職。専門：神経内科、パーキンソン病を含む不随意運動疾患および機能外科治療。

本邦における若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎の実態

日本大学医学部内科学系神経内科学分野准教授 亀井 聡

若年女性に好発する非ヘルペス性急性脳炎(AJFNHE: acute juvenile female non-herpetic encephalitis)は、重篤で遷延する脳炎・脳症であり、診療上苦慮する場合も多い。さらに、卵巣奇形腫との関連(Dalma: Ann Neurol 2007)も示唆されている。私ども神経疾患の診断・治療・予防に関する包括的臨床研究班(主任研究者: 久野貞子)では、今回、本症の実態調査を目的に全国調査をおこなった。本日は、分担研究者の亀井が主になって纏めたAJFNHEの臨床像、検査所見、剖検所見、および全国調査の結果を提示し、本症の発症機序と卵巣奇形腫、抗グルタメート受容体(GluR)抗体等の抗神経抗体との関連について考察する。

方法

病因が確定できなかった脳炎・脳症で、急性期に重篤で1ヶ月以上の遷延化もしくは死亡した症例を対象に、全国200床以上の内科、神経内科、精神科、救急救命科(5,030施設)にアンケート調査を実施した。調査基準に合致していることを確認した症例(年間発症率は2004.4~07.3の3年間の症例)を対象に、(1)年間発症率と地域差、(2)受療診療科と機関、(3)性別、(4)発症年齢、(5)在院期間、(6)臨床症状・症候、(7)呼吸障害と対応、(8)検査所見[髄液、脳波、MRI、抗GluR抗体など抗神経抗体]、(9)転帰・治療実態および(10)腫瘍の合併について検討した。

結果および考察

有効回答は1,279施設(25%)で129例が報告され、基準合致例は90例であった。(1)年間発症率:人口100万あたり0.33。地域別では北海道0.39、東北0.43、関東0.25、中部・北陸0.20、近畿・中国0.50、四国0.36、九州・沖縄0.32で有意な地域差はなかった。(2)受療診療科と機関:神経内科87%、大学病院64%と多かった。(3)性別:女性85%。(4)年齢の平均(M)±標準偏差(SD):26±10歳。(5)在院期間(M±SD):180±228日。(6)臨床症状・症候:上気道感染症状の前駆を65%で認めた。初発症状は頻度の高い順に、発熱と精神症状が各々90%で、経過中の意識障害92%、急激な血圧変動78%、痙攣65%、不随意運動55%で認めた。(7)呼吸障害と対応:70%と高率で、78%が人工呼吸器を装着されていた。平均装着期間は102日と長く、装着理由は92%が呼吸障害であった。つまり呼吸障害例は全例で人工呼吸器を装着していた。(8)検査所見:入院時髄液の細胞数・蛋白濃度の平均は各々70μl/l、50mg/dlと軽度の変化であった。脳波異常(全般性徐波や発作性異常)は89%と高率で、MRIは26%で辺縁系に異常を認めたが、74%は異常を認めなかった。抗GluR抗体は24例中16例(67%)にて血清または髄液にて検出された。抗VGKC抗体は検討した5例中1例の血清で検出された。(9)転帰・治療実態:死亡7%、生存93%(うち社会

復帰46%、家庭復帰37%)であり、急性期は重篤であるが長期予後は比較的良好であった。後遺症の内訳では、高次機能障害39%、精神症状23%、てんかん23%が多かった。治療は、抗ウイルス薬89%、副腎皮質ステロイド薬83%、抗痙攣薬94%、静脈麻酔薬49%、免疫グロブリン大量療法32%で、血漿浄化は3例であった。(10)腫瘍の合併:精査された59例中23例(39%)で腫瘍の合併を認めた。腫瘍は記載のあった22例中全例が卵巣腫瘍(奇形腫17例、膿腫2例、卵巣癌1例、卵巣腫瘍の既往2例)であった。

結論

急性期に重篤で1ヶ月以上遷延する脳炎・脳症の全国調査を実施した。集積例は、若年女性に好発し、極めて均一の臨床像を呈し、従来AJFNHEとして報告されたものと合致していた。今回の検討で、本症の年間発症率、発症率に地域差がないこと、呼吸障害は約7割と高頻度で、これら症例は全例人工呼吸器管理されていたこと、治療や後遺症の実態、さらに腫瘍合併が約4割で確認され、卵巣奇形腫が多かったことが明らかとなった。

●カメイ サトシ●



日本大学医学部内科学系神経内科学分野准教授。医学博士。

日本大学附属板橋病院神経内科科長。

1980年3月日本大学医学部卒業。

2002年3月から日本大学医学部神経内科助教授、07年4月より現職。

専門は神経内科。特に中枢神経系感染症。

1998年東京都医師会医学研究賞、2007年日本大学医師会学術奨励賞を受賞。

最近の著書

1. 細菌性髄膜炎の治療ガイドライン Ann Review 神経2007、中外医学社、2007。
2. 細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、脳膿瘍、静脈洞感染症、脊髄硬膜外膿瘍、その他の細菌感染症 内科学第9版 朝倉書店、2007。
3. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン 医学書院、2007。
4. 成人単純ヘルペス脳炎の最近の動向 ヘルペス脳炎—診療ガイドラインに基づく診断基準と治療指針(編:日本神経感染症学会) 中山書店、2007。
5. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 Ann Review 神経2006、中外医学社、2006。
6. 慢性および再発性髄膜炎 ハリソン内科学(原著第16版) vol.2 メディカル・サイエンス・インターナショナル、2006。

てんかんの新たな治療法開発と標準化に関する研究

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター副院長 井上 有史

当研究班は、てんかんの新薬・新治療手技の臨床研究および治療ガイドラインの欧米に対する日本の著しい立ち遅れの是正、および次世代・将来の治療法開発に向けた研究の促進を目的としている。このために、またてんかんのカバーする領域が広範にわたるため、21人の分担研究者および若干名の研究協力者による学際的な班組織を構成した。

具体的には、①将来の画期的な治療法開発のための基礎的研究（分担研究者6名）、②次世代の治療に向けた臨床研究（6名）、③既存・早期導入が見込まれる治療法の標準化（9名）について並行して研究をすすめている。

1年目の研究から得られた成果のいくつかを紹介する。

① 将来の画期的な治療法開発のための基礎的研究

2つとりあげる。一つは、側頭葉てんかんの海馬歯状回で顆粒細胞の軸索である苔状線維が顆粒細胞間に異常発芽して反回性異常興奮回路を形成し、てんかん原性となる病態に関して、異常興奮状態における顆粒細胞内のcAMP量の上昇がNetrin-1による苔状線維の誘引を反発へと変換させ、逆行性投射を生じさせることを明らかにした。これは側頭葉てんかんの新たな治療法へ貢献する可能性を秘める。

二つ目は、ラフォーラ型進行性ミオクローヌス

てんかん（ラフォーラ病）の原因遺伝子EPM2Aノックアウトマウスを用いて、PEG化immunoliposome法（静注）による遺伝子治療法の検討であり、導入母マウスの子供ラフォーラ病モデルマウスにおいてラフォーラ小体蓄積の軽減が見られることを確認し、遺伝子治療の実現可能性が示唆された。

② 次世代の治療に向けた臨床研究

難治てんかんに対する迷走神経刺激および難治なDravet症候群に対するStiripentolの臨床試験をとりあげる。

迷走神経刺激は難治症例に対する未承認の緩和治療法であるが、装置埋込手術を行った15例の1/2以上で発作改善、3/4で他の側面における改善が得られ、その有効性と安全性から、積極的に導入すべき治療法と考えられた。

未承認薬Stiripentolを12例のDravet症候群に使用したところ、けいれん発作の50%以上改善は投与早期で6/10、長期固定期で3/8、他の発作属性は9/10で改善。有害事象は本剤/併用薬の調整によりほとんど消失。現在までに本剤の中止を希望する家族はなく、Dravet症候群に有効性を示しかつ安全であることが示された。

③ 既存・早期導入が見込まれる治療法の標準化

視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術と小児

表 てんかん症候群における第一選択薬の比較

てんかん症候群	USA	EU	日本
生後6ヶ月 結節性硬化症に伴うWest症候群	VGB*, ACTH	VGB*	VPA*, ACTH, CZP, ZNS
1歳 GTCS主徴の症候性全般てんかん	TPM, LTG	VPA*	VPA*, PB
2歳 MS+GTCS主徴の症候性全般てんかん	VPA*, TPM, ZNS	VPA*	VPA*, CZP, CLB
6歳 潜因性複雑部分発作	OXC*, CBZ*, LTG, LEV	CBZ*, OXC*, VPA	CBZ*, ZNS
6歳 小児欠神てんかん	ESM*, VPA, LTG	VPA*, ESM, LTG	VPA*, ESM
6歳 レンノックス症候群+頻回の転倒発作	VPA*, TPM, LTG	VPA*	VPA*, CZP, CLB
8歳 良性部分てんかん	OXC*, CBZ*, LTG, LEV	VPA*	CBZ*, VPA
12歳 GTCS主徴の症候性全般てんかん	VPA*, LTG, TPM	VPA*	VPA*
15歳 若年ミオクローニーてんかん 女兒	LTG*, TPM, VPA	LTG*, VPA	VPA*, CZP

* = Treatment of choice MS: ミオクローニー発作 GTCS: 強直間代発作
太字イタリックは本邦未承認の薬

てんかん治療のexpert consensus、高齢者てんかんの実態調査をとりあげる。

難治発作の原因である視床下部過誤腫の新しい外科治療法としてMRIガイド定位温熱凝固術を開発し、79%の発作消失率、全例で行動障害の改善という高い有効性と安全性を確認し、本手術法が視床下部過誤腫に対する標準となる可能性を示した。

てんかん専門医に小児てんかん治療法のアンケート調査を施行し欧米と比較したところ（表）、欧米で新薬の導入が進み抗てんかん薬の選択が異なってきたことが判明した。日本での新たな抗てんかん薬の早期の導入により、有効性・副作用を含めて選択の幅が広がることが期待された。

高齢てんかんは高い有病率を示し、増加しつつ

ある。高齢初発てんかんは側頭葉てんかんが多く、病因が明らかでないものが多い。合併症が多く、副作用・相互作用が問題となる。しかし適切な抗てんかん薬で易治であり、治療の標準化に向けた作業が早急に必要である。

今後、基礎面では生化学、生理学、遺伝子、病理学、薬理的側面から創薬や根治療法へつながる成果が期待される。免疫学、遺伝子、画像、神経生理学からの臨床的アプローチは、臨床研究を継続し症例を蓄積することによって、新たな治療法開発への成果が期待される。新薬を含めた治療指針や外科治療の標準化、小児・高齢者対策については、研究協力者を積極的に活用しながら、早期に実効的な成果を得たい。

●イノウエ ユウシ●



国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター副院長。医学博士。
1978年京都大学医学部医学科卒業。
京都大学医学部講師、国立療養所静岡東病院臨床研究部長を経て2003年より現職。
専門は精神医学。特に臨床てんかん学。てんかん学全般にわたって関心をもつ。
1985年国際てんかん連盟若手研究者奨励賞受賞。
共編書に『Reflex epilepsies-progress in understanding』（John Libbey、2004）、『日常生活のためのてんかんのくすり』（日本文化科学社、2003）、監訳に『てんかん症候群』（中山書店、2007）、共訳に『感情論理』（学樹書院、1994）、『視覚の神経学』（シュプリンガー東京、1990）などがある。

脳 MR を用いた急性脳炎・脳症の病態解析：二相性脳症を中心に 14
高梨 潤一

発達期に発生する外因性脳障害の診断・治療予防のための 17
実証的研究とガイドライン作成
田村 正徳

モデル動物を用いた発達障害の病態解明と治療法開発へのアプローチ 20
湯浅 茂樹

精神遅滞リサーチ・リソースの拡充と病因・病態解明を 23
めざした遺伝学的研究
中川 栄二／後藤 雄一

ディスレクシアの遺伝子スクリーニング開発 26
杉田 克生

脳MRを用いた急性脳炎・脳症の病態解析：二相性脳症を中心に

亀田メディカルセンター小児科部長 高梨 潤一

二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症（二相性脳症、acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD]）（Takanashi J et al. *Neurology* 2006, *J Neurol Sci* 2007）は日本以外からの報告例はなく、日本の乳幼児特有の脳症の可能性が高い。予後不良例も多く、早急な病態、治療方法の解明が必要である。拡散強調画像、プロトンMRスペクトルスコピー（MRS）などのMR検査を通じて得られた二相性脳症の知見を報告する。

二相性脳症は、発熱24時間以内に多くはけいれ

ん重積で発症し、意識障害はいったん改善傾向となるも、4-6病日にけいれん（多くは部分発作の群発）が再発し、意識障害も増悪する（図1）。初回けいれん重積の後、2病日には意識が清明となる症例（5/17例）もあり、病初期には熱性けいれん重積との鑑別が時に困難である。予後は軽度精神発達遅滞（発語の低下、自発性の低下）から、重度の精神運動障害まで様々である。発症に関する病原体としてインフルエンザウイルス、HHV 6、7の頻度が高い。髄液細胞数、タンパクは正常である。

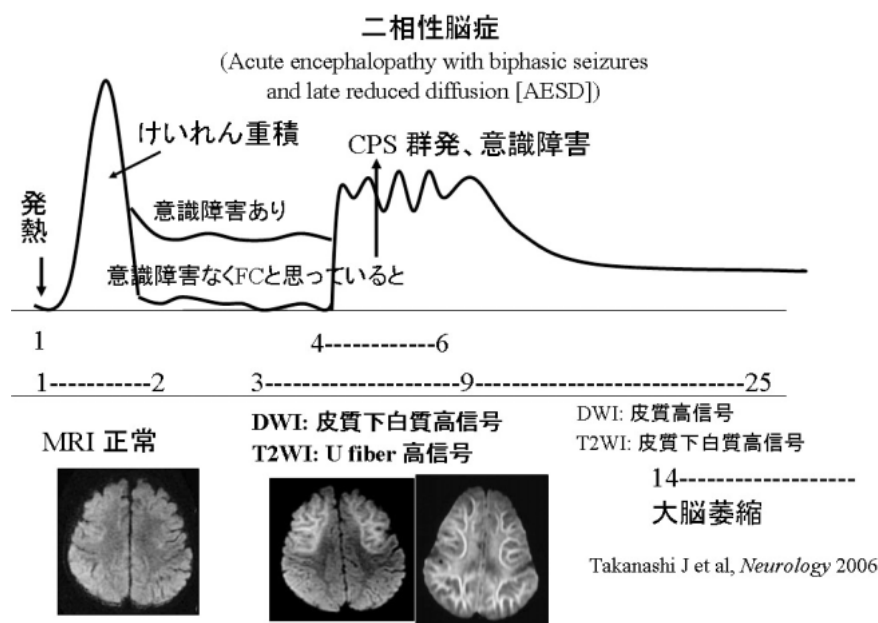


図1 二相性脳症の臨床画像シエーマ

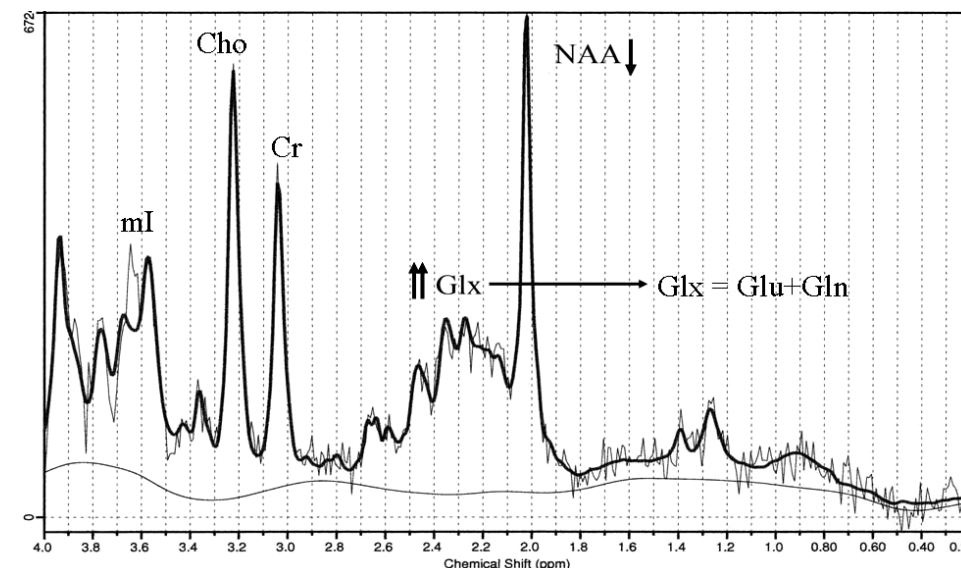


図2 10ヶ月女児、HHV-6による二相性脳症。第3病日のproton MR spectroscopy (PRESS、TR/TE/NEX = 5000/30/128、LCModelにて解析)ではN-acetyl aspartate (NAA) 低下、glutamine/glutamate complex (Glx) の上昇を認める

画像上の特徴（図1）は、1、2病日に施行されたMRI（17例中5例で施行）は拡散強調画像を含めて正常である。3-9病日で拡散強調画像にて皮質下白質高信号（17/17例）、T2強調画像、FLAIR画像にてU fiberに沿った高信号（13/17例）を認める。病変は前頭部優位（前頭葉、前頭頂葉）であり、中心前・後回

は障害されにくい。拡散強調画像での皮質下白質の高信号は9-25病日には消失し、同時期に皮質の拡散強調画像での高信号（11/17例）を認めることがある。2週以降脳萎縮が残存する。

MR spectroscopy（図2）では、皮質下白質の高信号を認める時期にN-acetyl aspartate（NAA）低下、glutamate（Glu）/glutamine（Gln）complex（Glx）の上昇を認める。皮質下白質の異常信号消失期にはGlxは正常化し、NAAのみ低値が持続する。興奮性神経伝達物質であるGluが発症に関与していることを示唆している。

二相性脳症は初回けいれんが重積する症例が多

二相性脳症 (AESD) スペクトラム

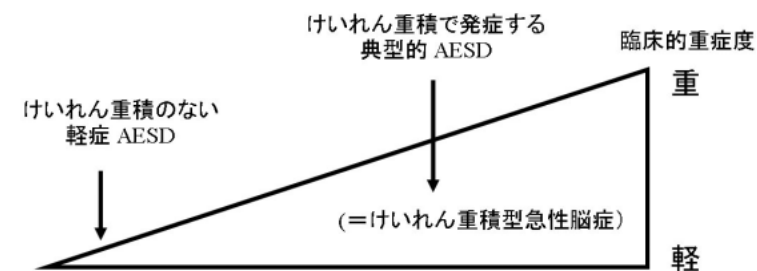


図3 二相性脳症の臨床スペクトラム

数を占めるが、必ずしも初回けいれんが重積せずとも同様の臨床・画像経過をたどる症例が存在する。すなわち、初回けいれんが極めて短く（1-5分）、意識の回復も良好で単純型熱性けいれんと診断されていたインフルエンザ、突発性発疹患児にも、5病日前後に2回目のけいれんと軽度の意識レベル低下をきたしうる。拡散強調画像では、AESDに特徴的な前頭葉皮質下白質の拡散能低下が認められる。神経学的な予後は、自験3例では全く良好であった。二相性脳症の最軽症型と考えられ、皮質下白質の遅発性拡散能低下がけいれん重積自体によるものではないことを示唆してい

る。

上記より二相性脳症は、その中核はけいれん重積で発症し二相性のけいれんを呈するけいれん重積型急性脳症（塩見）であり、一方でごく軽いけいれんで発症する軽症型も存在する幅広い臨床・画像スペクトラムを有していると考えられる（図3）。

参考文献

1. Takanashi J, et al. Mild influenza encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci* 2007; 256: 86-89.
2. Takanashi J, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006; 66: 1304-9.



●タカナシ ジュンイチ●
亀田メディカルセンター小児科部長。医学博士。

1988年千葉大学医学部卒業。

千葉大学大学院小児病態学助手、カルフォルニア大学サンフランシスコ校神経放射線科を経て2005年より現職。放射線医学総合研究所客員協力研究員。

専門は小児神経学、特に小児神経放射線学。現在は、急性脳炎脳症、変性代謝疾患、中枢神経奇形などに関心を持つ。

発達期に発生する外因性脳障害の診断・治療 予防のための実証的研究とガイドライン作成

埼玉医科大学総合医療センター小児科主任教授兼総合周産期医療センター長 田村 正徳

当研究班では、重症心身障害児の身体障害の原因の4割以上を占めながら、客観的な診断・治療・予防法が確立されていないA-Dの疾患群を対象として20年度を目標に診断・治療・予防ガイドライン（以下GL）の作成を目指している。

A) 新生児仮死に関連した脳損傷

2005年に国際蘇生法連絡委員会（ILCOR）は5年ぶりに新生児蘇生法に関する国際的な枠組みConsensus2005を発表した。それに基づいて日本救急医療財団日本版救急蘇生GL策定委員会の一員でも有る田村等は、2007年日本版新生児心肺蘇生GLを作成し同年から、日本周産期・新生児医学会の教育研修委員長としてこのGLを周産期医療関係者に修得させるための日本版新生児心肺蘇生法普及講習会推進事業の指揮をとっている。更に田村は日本代表委員としてILCOR新生児部会の2010年の改訂作業（Consensus2010）に従事しており、日本からの新しい蘇生法の発信を目指している。正期産児では仮死の蘇生時の高濃度酸素投与による悪影響が報告されているが、早産児についてはまだ報告が乏しい。我々は在胎35週数未満の仮死児を対象とした臨床比較試験を施行し、蘇生時の高濃度酸素使用による血中フリーラジカル高値がNICU入院時のみならず生後1週間でも続くことを明らかにし、CPAPの併用によりこれを防止出来るか否かを臨床比較試験中である。また

羊水が胎便混濁していた場合の胎便吸引症候群予防法として北米で推奨されている気道内胎便吸引法と我が国で通常実施されている方法を日本成熟家兎を用いて比較した実験では日本式の方が安全で効果的であるという結果を得た。また、新生児仮死児への選択的脳低温療法の有用性が報告されているが、生後10分でのApgarスコアが5点以下の場合には適応にはならないと考えられた。

B) 新生児痙攣

新生児の脳は未熟な上に痙攣の発作型、脳波所見、脳に与える影響や抗痙攣剤の代謝など種々な点で乳児期以降の痙攣と異なっている。新生児痙攣および重積症では、定義、分類、治療ガイドラインは国内、国外ともに示されていない。新生児発作および新生児発作重積症に対しては、基礎疾患別に治療法を別けて考えることが重要である。抗痙攣剤による治療が必要でないもの、脳保護を主体に治療法を選択するもの、発作そのものの治療を優先させる例を、発作時脳波による診断と脳波モニタリングをもとに選別し後遺症をなるべく軽減できる方法を選択していくのが実際的と思われるが、我々の全国調査では発作型によってのみ痙攣の診断をなされている新生児医療施設が多いことが判明した。この全国実態調査と関連文献と当グループの動物実験結果を総合的に検討して作成した試案を第49回日本小児科学会ワークショップ

プ「新生児けいれんの診断と治療—その問題点—」にて小児神経専門グループに提唱した。その議論を踏まえて作成した修正案を20年度は、第53回日本未熟児新生児学会の合同シンポジウムで新生児医療関係者とも協議したうえで現場の実情にあった最終的なガイドラインを作成する予定である。

C) Shaken Baby Syndrome (乳幼児揺さぶられ症候群、以下SBS)

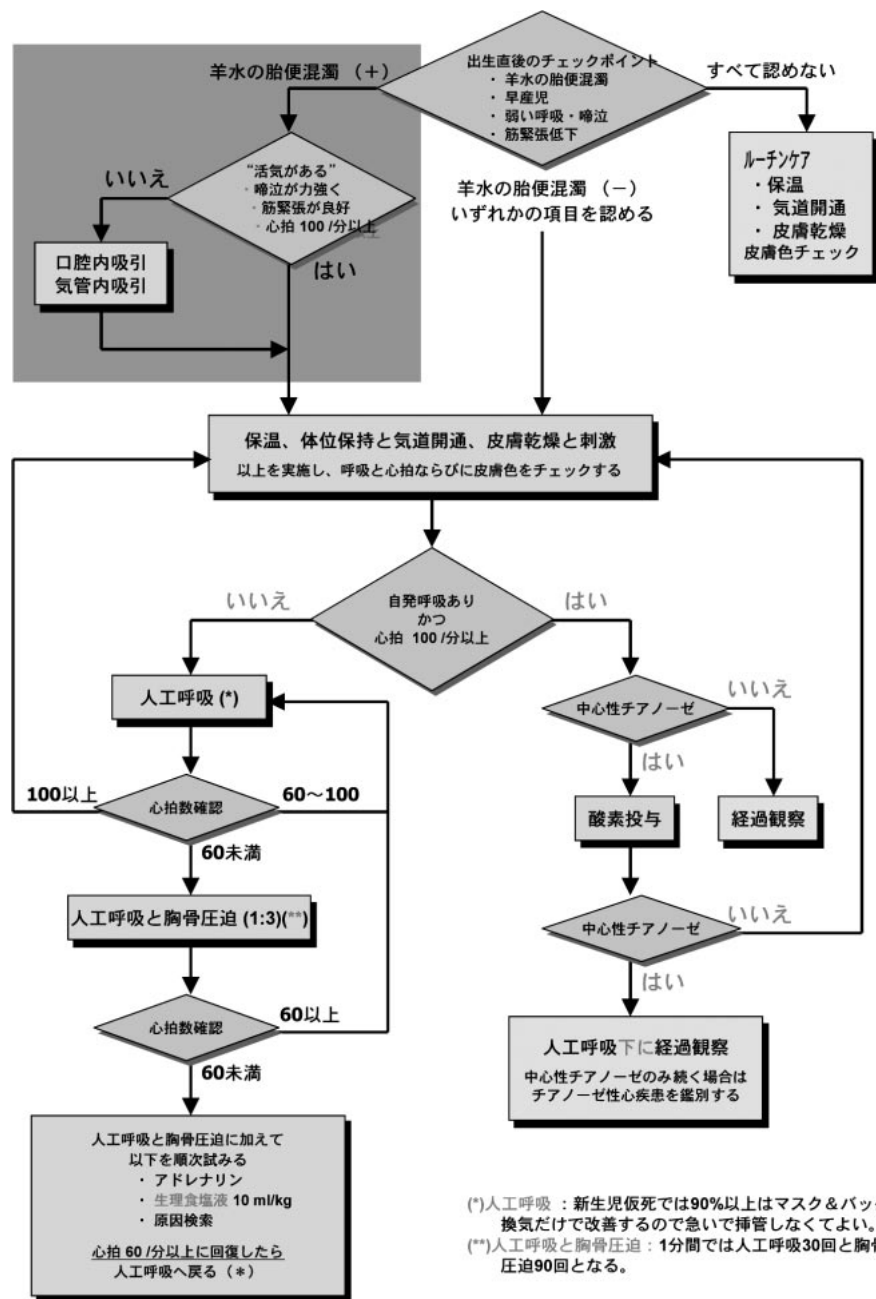
海外では重症頭部外傷の原因としてはSBSを含む虐待による頭部外傷が少なからず存在するといわれている。わが国では虐待まで考慮に入れた乳幼児頭部外傷の発症状況に関する疫学研究はされておらず、その実態は明らかではない。我々は先行研究で兵庫県下の病院における2歳以下の頭蓋

内出血入院例の検討を行った。3年間の調査期間に34例の頭蓋内出血症例があり、14例(41%)で虐待の関与が疑われた。受傷機転として「揺さぶり」が明らかとなったのは2例であった。我々の集計からSBSの発生頻度は、2歳未満の小児人口10万当り2.3例~4.7例で、わが国全体で50~100例と推定された。また本邦で報告されたSBS症例の文献的な考察では、SBS 52例中虐待によるとされた例は14例(27%)に過ぎず、養育過誤としての揺さぶり行為に基づくと解釈された報告例が多いことが明らかになった。先行研究では、1. 兵庫県という特定の地域に限定されたデータで、2. 虐待の有無の判断の根拠が示されていない、という限界があり、平成18年、19年の調査では小児専門病院2施設(当院と成育医療センター)において、2歳未満の外傷性脳傷害例を全例調査し、客観的な分類法を用いて虐待群と非虐待群に分類して臨床的特徴を検討した。全68例中25例(37%)が虐待群に分類された。養育としての揺さぶり行為を原因とした症例はなかった。虐待群では網膜出血、硬膜下出血を来した症例が多かった。本邦では乳幼児の頭部外傷は欧米では虐待によるとされるSBSでさえ育児過誤によるものが

多いとされてきたが、実際には約40%の症例で虐待が疑われ、その臨床像は欧米での報告例と変わらないことが明らかとなった。これまでの研究成果から来年度はSBSを含む、乳幼児頭部外傷の診断の手引きを策定する予定である。

D) 小児の脳炎・脳症

脳低温療法は新生児仮死に対してはある程度の効果が証明されているが、急性脳炎・脳症への脳低温療法の効果は国内外とも十分なエビデンスは無い。脳低温療法実施時のGLの確立を目標として、小児神経・小児救急学会の評議員にアンケート用紙を送り、脳低温療法施行児と非施行児で、生命予後、神経学的予後を比較する一方、協力9施設で急性脳症・脳炎と診断・加療された35例について、脳低温療法の効果・導入のタイミング・後遺症、生命予後について検討した。発症から脳低温療法開始までの時間が最も重要な予後に関する因子であり、発症24時間以内に脳低温療法を試行した群が統計学的に有意に予後が良好であった。更に13時間以内の開始が望ましいと考えられた。脳症の原因・病型による予後や脳低温療法の効果の違いは明らかではなかった。



(*)人工呼吸：新生児仮死では90%以上はマスク&バッグ換気だけで改善するので急いで挿管しなくてよい。
(**)人工呼吸と胸骨圧迫：1分間では人工呼吸30回と胸骨圧迫90回となる。



●タムラ マサノリ●
 埼玉医科大学総合医療センター小児科主任教授兼総合周産期医療センター長。
 1974年東京大学医学部学科卒業。The Hospital for Sick Children (Toronto市カナダ) 小児ICU部の chief clinical fellow、東京大学医学部小児科学教室文部教官講師、長野県立こども病院、副院長を歴任後、2002年より現職。
 専門は新生児医学、呼吸生理学、小児集中治療学。現在は新生児心肺蘇生法と新生児生命倫理学に関心をもつ。
 著書に『ハイリスク新生児』(メジカルビュー社、2000年)、『日本版ガイドラインに基づく新生児蘇生法テキスト』(メジカルビュー社、2007年)、『Consensus2005に基づいた日本版新生児蘇生法講習会インストラクター用マニュアル』(厚労省科学研究出版、2006年)、共著に『新生児医療現場の生命倫理』(メディカ出版、2005年)、『救急蘇生法の指針 2005 医療従事者用改訂4版』(ヘルス出版社、2007年)、『NICU マニュアル 第4版』(南江堂、2007年)などがある。
 主な学会役員；
 ・国際蘇生法連絡委員会 (ILCOR) Neonatal Delegation Task Force 日本代表委員
 ・日本蘇生協議会 (JRC) 新生児蘇生法担当委員
 ・財団法人日本救急医療財団日本版救急蘇生ガイドライン策定小委員会小児科学会代表委員
 ・小児科学会 教育委員会 新生児蘇生法担当委員
 ・日本周産期・新生児医学会 教育・研修委員会委員長
 ・新生児蘇生法 (NCPR) 普及事業担当理事
 ・日本未熟児新生児学会 教育・研修委員会委員長

モデル動物を用いた発達障害の病態解明と治療法開発へのアプローチ

国立精神・神経センター神経研究所微細構造研究部長 湯浅 茂樹

発達障害の中でも広汎性発達障害と注意欠陥・多動性障害 (AD/HD) は大きな割合を占め、社会的にも大きな問題となっている。いずれの疾患も病因ならびに分子レベルでの病態は殆ど不明であり、その解明と科学的根拠に基づいた治療戦略を確立することが急務となっている。広汎性発達障害に関しては、この中で症状が重いレット症候群については病因遺伝子として MECP2 が同定されており、この分子の異常によって発達障害が引き起こされる機構を解明することにより自閉性障害の分子病態に関する手がかりが得られると考えられる。また、AD/HD の治療に関してはメチルフェニデート (MPH) が有効とされるが、その作用機序が殆ど不明であり、この薬物の作用点を解明することにより、疾患の本態を明らかにし分子レベルの病態に基づいた、より適切な治療法の開発が可能になると考えられる。

本研究班では、主要な発達障害として自閉性障害と AD/HD を主な対象とし、各疾患の行動学的異常として前者は社会性行動障害・脳発達異常を、後者は多動性障害を特徴とするモデル動物を用いて、分子レベルの病態を明らかにし治療法開発の基盤を築くことを目標としている。キックアウトマウスを中心とする実験動物を用い、行動学的解析の対象となるような各疾患の特徴的な症状を念頭に置いた、発達障害の分子神経生物学的解析が中心的課題である。また、これらの分子異常

にもとづく行動障害の発生機序を解析するためには種々の先端的研究手法が必要であり、総合的にアプローチできるような体制で研究をおこなっている。

これまでの成果として、レット症候群モデルとして MECP2 欠損マウスを用い大脳新皮質のシナプス形成が低下していることを明らかにするとともに、MECP2 が本来発現を抑制しているはずの下流分子について cDNA マイクロアレイを用いて解析し、MECP2 欠損マウス脳で抑制がはずれて発現が亢進している分子を新たに同定した。これらの分子のうち insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) は MECP2 欠損マウスの脳だけでなく、レット症候群症例脳においても過剰発現していることを明らかにした。また、MECP2、IGFBP3 ともに生後脳発達の特定時期に一過性に強く発現することも明らかになり、キックアウトマウス脳のシナプス形成障害との関連性が強く示唆され、今後の治療法開発のための重要な知見が得られた。

一方、AD/HD に関しては多動を示し、MPH により行動異常が軽減されるようなキックアウトマウスを用いて、発達障害に基づく脳の形態学的異常、生化学・分子生物学的異常と行動学、薬理学的知見との関連性を解析してきた。dopamine transporter 欠損マウスは多動を示し、MPH 投与で多動が抑制され、AD/HD 症例の行動異常を反映し

た表現型を示す。このモデル動物では多動だけでなく、学習能力も非常に低下していることを明らかにした。さらに、MPH を前投与しておくことで学習能力が改善することを行動薬理的に明らかにし、高次脳機能障害に対しても有効であることを示した。

このように、MPH の AD/HD に対する有効性はモデル動物においても再現された。しかし、現時点では MPH の作用機構、AD/HD 症例における分

子病態、病因は不明である。そこで疾患のメカニズムを解明する緒口として、大規模なエチルニトロソウレアによる突然変異誘発実験により、新規の多動マウスをスクリーニングし、NMDA 受容体サブユニットの一つに点突然変異を示すキックアウトマウスを見いだした。このマウスにおいても MPH によって多動が抑制され、今後、細胞内情報伝達系の変化を中心にして、総合的に作用機序を明らかにしてゆく予定である。

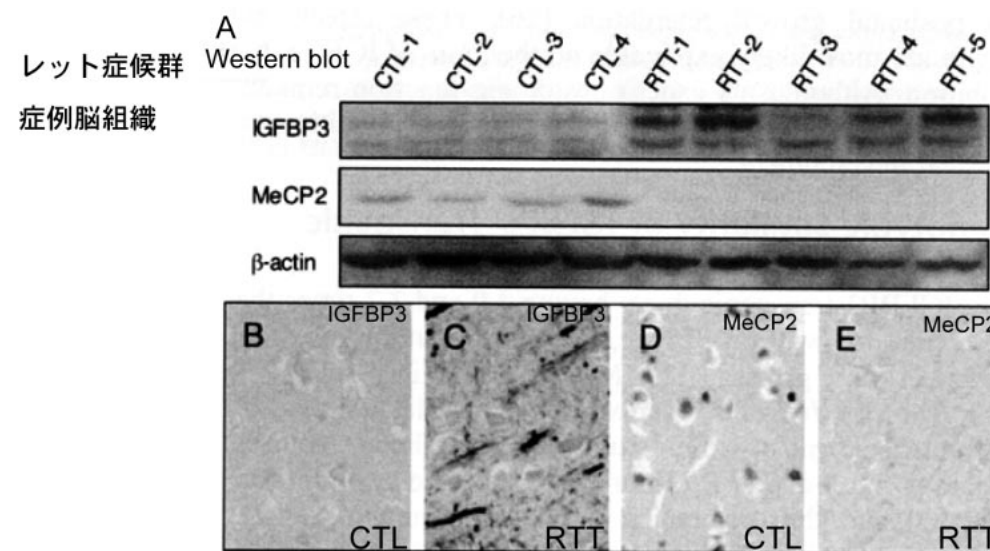
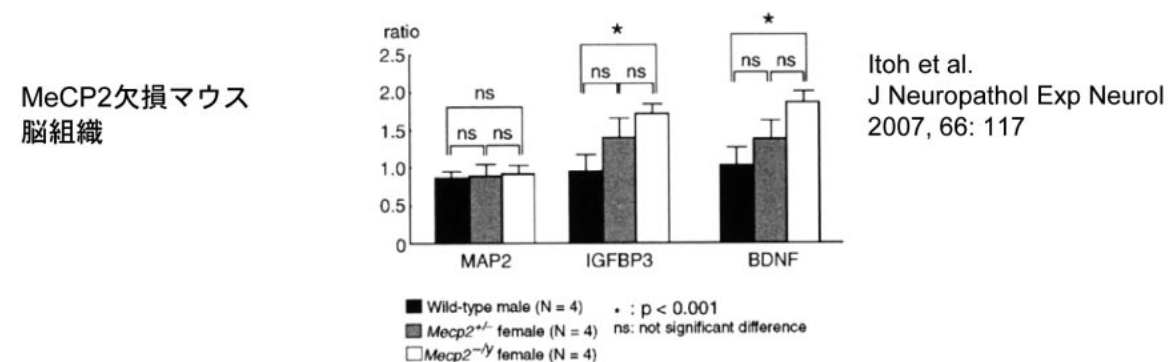


図1 MECP2 下流分子の脳内発現
MECP2 欠損マウスならびにレット症候群の脳内においては MECP2 下流分子の IGFBP3 の発現が亢進していることを明らかにした

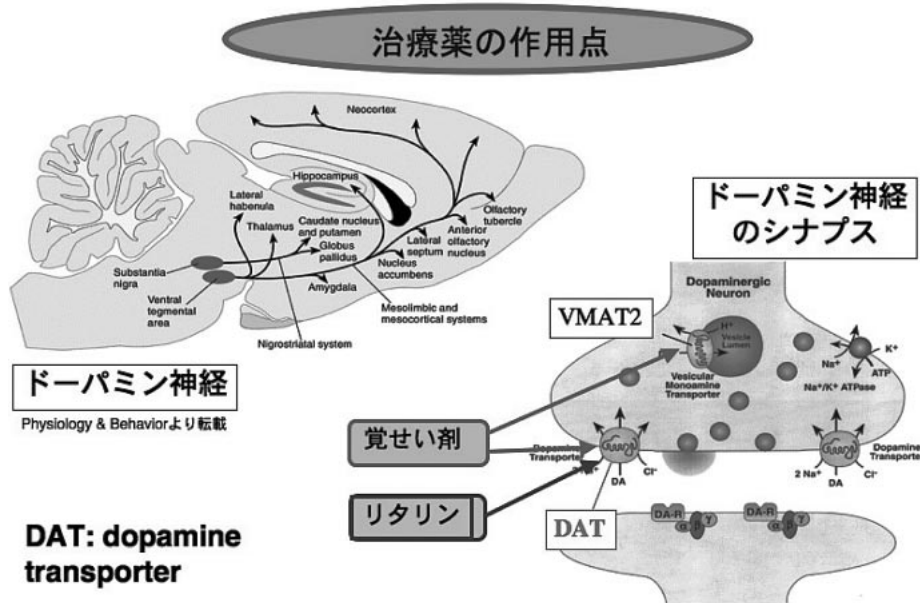


図2 AD/HDに対するメチルフェニデートの脳内作用部位
シナプス前終末のdopamine transporterに作用して、dopamineの取り込みを抑制すると考えられている

理研ENUミュータジェネシスプロジェクト

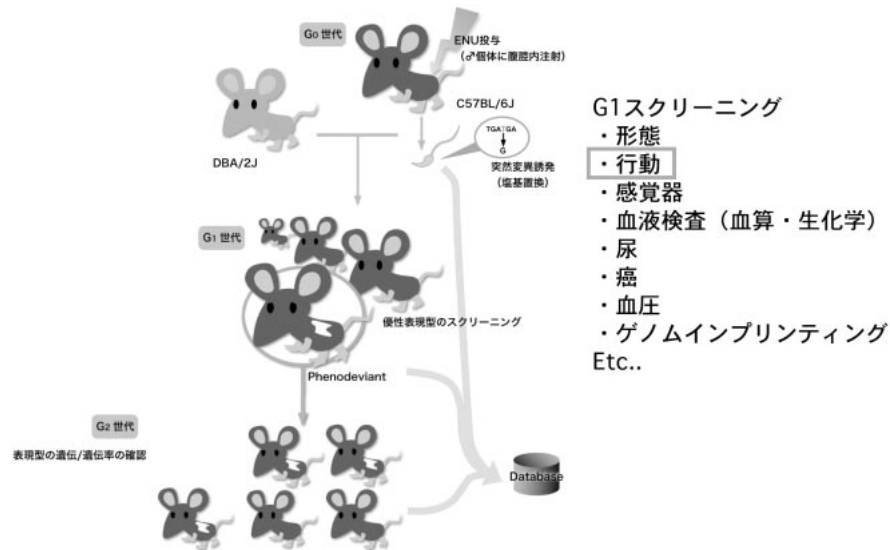


図3 エチルニトロソウレアによる大規模突然変異法を用いた、行動異常を示す新規ミュータントマウス作製のストラテジー

●ユアサ シゲキ●

国立精神・神経センター神経研究所微細構造研究部長。医学博士。
1975年岡山大学医学部医学科卒業。岡山大学大学院医学研究科修了。
慶応義塾大学医学部講師、岡崎国立共同研究機構生理学研究助教授、千葉大学医学部教授を経て2002年より現職。
専門は神経系の解剖学、発生学、機能形態学。情動・記憶の分子神経機構、発生・発達障害の病態と治療を主な研究対象とする。
著書に『エモーショナルブレイン 情動の脳科学』（ジョセフ・ルドウー著 松本、川村、小幡、石塚、湯浅訳：東京大学出版会 2003年）など。

精神遅滞リサーチ・リソースの拡充と 病因・病態解明をめざした遺伝学的研究

国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科医長 中川 栄二
国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第二部部长 後藤 雄一

はじめに

精神遅滞は、全人口の1~3%の頻度で見られ (WHO 2002)、その原因の約30~50%においては遺伝的要因が関与しているといわれている。欧米ではX連鎖精神遅滞の解析をはじめとする系統的な精神遅滞の病因研究が急速に進んでいる。2003年より、わが国においても精神遅滞の系統的リサーチ・リソースシステム構築の確立と、精神遅滞の病因・病態の解明をめざした本研究班 (後藤班: Japanese Mental Retardation Research Consortium) が立ち上がったのでその経過を報告する。

方法

(1) 精神遅滞家系に対して系統的な遺伝学的解析を行うために、国立精神・神経センター内にリサーチ・リソース・ネットワーク運営に関するシステムの構築および臨床情報と試料を登録・保存するシステムの構築

(2) 遺伝学的解析

- ① 既知遺伝子変異解析: *MeCP2* (Rett症候群)、*FMR1*、*FMR2* (脆弱X症候群)、*HOXA1*、*UBE3A* (Angelman症候群)、*ATRX*、*ARX*、*PQBP1*、X連鎖性精神遅滞原因遺伝子 (XLMR: *RPS6KA3*、*IL1RAPL1*、*TM4SF2*、*OPHN1*、*PAK3*、*FACLA*、*AGTR2*、*ARHGEF6*、*GDI1*、*SLC6A8*、*FTSJ1*、*ZNF41*、*DLG3*) の解析

- ② 染色体解析: FISH法、高精度バンディング、CGH法によるサブテロメア領域の欠失解析、MCG X-tiling arrayによるゲノム欠失・重複解析
 - ③ 連鎖解析を用いた新しい原因遺伝子の同定
- (3) 精神遅滞家系の臨床情報の収集、解析

結果

- (1) 国立精神・神経センター内にリサーチ・リソース・ネットワーク運営に関するシステムの構築、患者臨床情報と試料を登録・保存するシステムを構築した。様々な学会等を通じて本研究班の案内・結果報告を行い、現在までに約190家系の検体と臨床情報が登録された。そのうち、約53%が家族性精神遅滞で、X連鎖性Probableが約3%、Likelyが約21%、Possibleが約11%、Leastが約18%であった。孤発例は約47%で、男性孤発例が約30%、女性孤発例が約17%であった (表1、2)。
- (2) 遺伝学的解析が行われた約100家系の解析で、*FTSJ1*、*ZNF41*、*PAK3*、*ARHGEF6*、*OPHN1*、*MeCP2*、*ARX*の変異が1家系ずつ、また*ATRX*、*FMR1*遺伝子変異が2家系で認められた。*PQBP1*の遺伝子変異は検出されていない。染色体異常 (*NSD1* 微小欠失、1p微小欠失等) が数家系で検出され、MCG X-tiling array解析で5家系にゲノムコピー数異常が検出され、そ

表1 日本精神遅滞リサーチ・コンソーシアム Japanese Mental Retardation Research Consortium

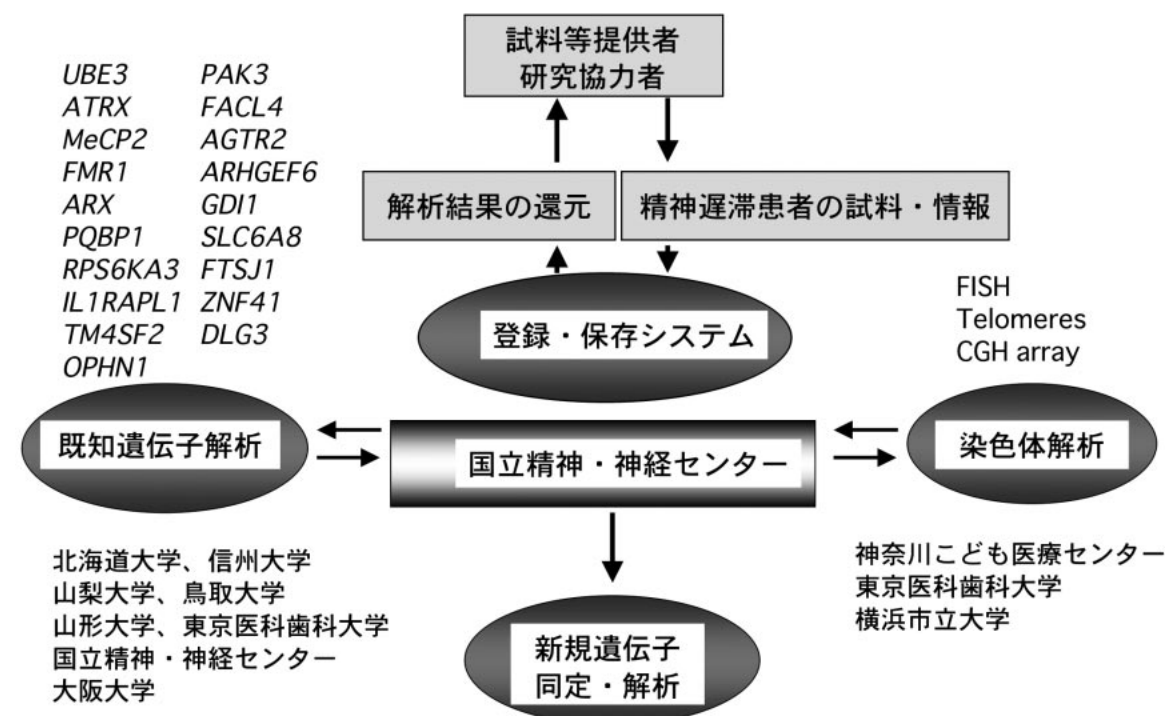


表2 遺伝形式と臨床症状 (2008年1月27日現在)

1. 現在までに約190家系の検体と臨床情報が登録
2. 推定遺伝形式
① 家系例 (約53%)
X連鎖性
・ Probable (ほとんど確定) 約3%
・ Likely (かなり疑われる) 約21%
・ Possible (可能性がある) 約11% (いとこ婚1家系)
・ Least (可能性は低い) 約18% (いとこ婚1家系)
② 孤発例 (約47%)
・ 男性例 約30% (X染色体上の遺伝子の可能性)
・ 女性例 約17%
3. 臨床情報分析
・ 精神遅滞にてんかんを合併した家系例は約50%
・ 広汎性発達障害、自閉症等の合併例は約24%
・ 精神遅滞にてんかんと発達障害を併存した例は約9%
・ 小奇形を合併した例は約35%
・ 小頭症を合併した例は約21%
・ 小奇形と小頭症を合併した例は約9%

のうち3家系は、新規ゲノムコピー数異常であった(表3)。個々の遺伝子変異の頻度は低いものの、解析例の10%程度で何らかの遺伝学的な陽性所見が見いだされた。

(3) 分析依頼を受けた家系の臨床情報として、精神遅滞にてんかんを合併した家系例は約50%で、広汎性発達障害、自閉症等の発達障害の合併例は約24%で認められた。さらに精神遅滞にてんかんと発達障害を併存した例は約9%で認められた。小奇形を合併した例は約35%、小頭症を合併した例は約21%、小奇形と小頭

症を合併した例は約9%で認められた。

まとめ

今後引き続き、家族性あるいは孤発性精神遅滞の臨床情報・遺伝学的解析の蓄積を行い、さらに主要な遺伝学的な解析を終えた付加価値の高い精神遅滞の試料と臨床情報を広く研究者に提供し共同研究を推進させることにより、精神遅滞の病因・病態解析や治療法の開発につながることを期待される。

表3 遺伝学的分析結果 (2008年1月27日現在)

推定遺伝形式	遺伝子解析		MCG X-tiling array		
	分析数	陽性数	分析数	陽性変異数	
X連鎖性	Probable	4	1	3	0
	Likely	31	4	26	1
	Possible	14	0	13	3
	Least	14	1	14	1
家族性精神遅滞家系	63	6 (9.5%)	56	5 (8.9%)	
孤発性	男性	36	1	23	1
	女性	4	0	3	0
孤発性精神遅滞家系	40	1 (2.5%)	26	1 (3.8%)	
全精神遅滞家系	103	7 (6.8%)	82	6 (7.3%)	



●ナカガワ エイジ●

国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科医長。医学博士。筑波大学医学専門学群卒業。滋賀医科大学(分子神経科学研究センター)大学院修了。プリティッシュ・コロニア大学神経科研究員、獨協医科大学小児科講師を経て2003年より現職。専門は、小児神経学、てんかん、精神遅滞・発達障害。2000年日本てんかん学会 Juhn and Mary Wada 賞(基礎部門)受賞。共著に、『Neural Stem Cells for Brain and Spinal Cord Repair』(Humana Press、2003年)、『精神遅滞と発達の遅れ』(診断と治療社、2007年)などがある。

ディスレクシアの遺伝子スクリーニング 開発

千葉大学教育学部基礎医科学教授 杉田 克生

緒言

小児期発症のディスレクシア (dyslexia) は、知能の遅れや注意・意欲の欠如などがないにも関わらず、文字や数字の読み書きに著しい困難を示す発達障害のひとつであり、発達性 dyslexia とも称される。国際ディスレクシア協会 (IDA) では「dyslexia は、神経生物学的原因に起因する特異的学習障害である。単語認識に関する正確さと流暢さの一方あるいは両方の困難、綴りとデコーディング (文字記号の音声化) の達成度の低さによって特徴づけられる」と定義している。

日本語のひらがなは、一文字一音の表音文字であり、不規則性が少ない。一方、英語は音韻や表記の体系が複雑である。このような特性により日本語圏では、アルファベット圏に比較してディスレクシアの発生が少ないと考えられてきた。日本におけるディスレクシアは今まで発見されにくかったが、小学校からの英語早期教育が取り入れられる事により、今までより早い時期につまずく者が増えるという形で発見される可能性もある。

ディスレクシアに関しては日本国内での家族例の報告も乏しく、遺伝学的解析も十分にはなされていないのが現状である。一方、欧米とくに英語圏での発生率は8%程度と高頻度であり、軽症の学習障害事例に対する遺伝学の必要性が報告されている。ディスレクシアの候補遺伝子としては、今までに DYX1C1、ROBO1、DCDC2、KIAA0319

などが連鎖解析の結果などから報告されている。DYX1C1 遺伝子の塩基配列の変異はフィンランドではじめて発表され、エクソン2の Elk-1 転写因子結合部位変異 (-3G → A) とエクソン10のコドン変異 (1249G → T) についてディスレクシアとの関連性が考えられている。

方法

日本における遺伝子異常を背景とするディスレクシアの検討は乏しく、国内での変異の有無を明らかにするための簡便なスクリーニング法の確立を検討した (表参照)。サーマルサイクラー以外の特異な検査機器を必要としない点から、PNA (ペプチド核酸) 法を採用し、スクリーニング体制を確立するための精度の高い測定条件を検討した。なお、DYX1C1 遺伝子スクリーニングに関しては提供者の人権および利益の保護のため、千葉大学教育学部生命倫理審査委員会に倫理審査書を提出、承認されている (「DYX1C1 遺伝子異常に対する発達性読字障害の認知神経学解析」)。遺伝子提供者には研究の目的・方法について十分な説明を行い、文書による同意を得た後に、口腔粘膜細胞採取を行った。

結果

エクソン2、10に関して、PCR温度条件、サイクル数、アニーリング温度、テンプレート量及び

表 DNA と PNA の組み合わせによる PCR 産物の検出パターン

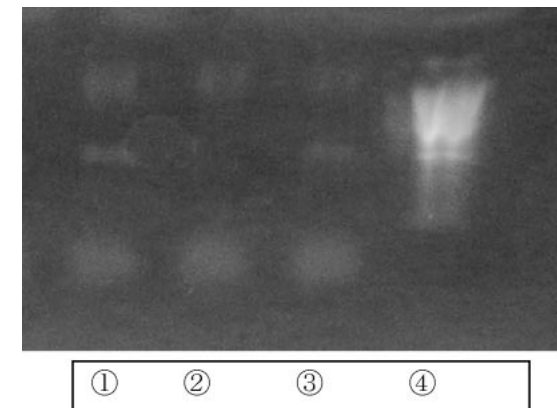
		PNA	
		野生型	変異型
遺伝子型	野生型	なし	あり
	変異型	あり	なし

増幅サイクルの最適化条件がそれぞれ得られた (図参照)。REDEExtract-N-Amp Tissue PCR Kit による DNA 採取は、口腔粘膜を採取するのみであり、スクリーニングに適していた。簡便な single-nucleotide polymorphisms (SNP) 検出として PNA を用いた PCR クランピング法が有用とされているが、DYX1C1 においても同様の結果が得られた。

健常ボランティアに加えて、ディスレクシアを示す児童を含む家族検索を実施した。両群ともに野生型/野生型の遺伝型を示したが、一部野生型/変異型を示す検体があった。

考察

ディスレクシアの場合、通常の学習法を根気強く多量・多時間に行っても文字の習得が困難であり、努力が報われない結果になるため、失敗経験を多く積むことになる。そのため自己評価の低下やいじめの標的、さらには不登校などの二次障害が起こりうる。学童期になり急にディスレクシアとしての問題が発生するとは考えにくく、就学年齢になる前から存在していた問題が顕在化したと



- ① Template DNA + 変異型 PNA
- ② Template DNA + 野生型 PNA
- ③ Template DNA
- ④ DNA マーカー (0.1 ~ 2.0 kbp)

図 エクソン2: PNA 存在下での PCR 条件の最適化

するのが妥当である。

1981年 Stephen Jay Gould は「遺伝子の発見は、人々が遺伝的な証拠を宿命として受け止めることを防ぐ」とし、「読字障害の原因が遺伝子の変異にあることが明らかになったからと言って、教師がそれを不治のものとしてあきらめるのではなく、むしろ逆に、それらの子どもを選び出して、特別な教育を受けさせることが重要」と述べている。本研究 (神経学的基盤に基づく特異的発達障害の診断・治療ガイドライン策定に関する研究) 班では、遺伝子検索も含めたディスレクシア診断システムを確立し、医療と教育の連携を実現させることが重要であると考えている。

●スギタ カツオ●



千葉大学教育学部基礎医科学教授。医学博士。1979年千葉大学医学部卒業。London 大学 (Postgraduate Medical School) Hammersmith 病院 Clinical fellow、千葉大学医学部小児科助手、Sussex 大学 Trafford 医学研究センター Research fellow、千葉大学教育学部助教授 (臨床医科学) を経て、2001年より現職。専門は小児神経学。特に学習障害など発達障害の医学的病態や語学学習の科学的教育法に関心をもつ。Sugita K, et al. "Meaning and meaningless Hiragana" and "Roman numeral" phonological reaction time in children of Italian-Japanese bilinguals. IMJ (in press)

Charcot-Marie-Tooth 病のハイスループット 30
遺伝子診断システムの確立
高嶋 博/有村 公良

世界視野にみた本邦の二分脊椎医療と最先端研究の現状と諸問題 33
大井 静雄

筋萎縮性側索硬化症の発症機序における軸索輸送異常について 36
荒木 敏之

精神・神経疾患研究におけるマームセットの可能性 39
中村 克樹

Charcot-Marie-Tooth 病のハイスループット遺伝子診断システムの確立

鹿児島大学医歯学総合研究科神経病学講座神経内科助教 高嶋 博
鹿児島大学医歯学総合研究科神経病学講座神経内科准教授 有村 公良

はじめに

Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) は、足の変形 (凹足) や逆シャンペンボトルと呼ばれる下肢遠位筋萎縮の症状を呈す遺伝性運動性感覚性ニューロパチーで、歩行障害を主症状とする。先天性でフロッピーインファントを呈する最重症型が CHN (Congenital hypomyelinating neuropathy)、生後から幼少時期 (通常 2 歳以下) に発症するものを DSS (Dejerine-Sottas syndrome) とよばれ、呼吸不全を呈する場合もある。臨床遺伝学的には、ミエリンの障害が原因で優性遺伝形式のものを CMT1、劣性遺伝形式のものを CMT4、軸索の障害によるものを CMT2 と分類する。脱髄型か軸索型かは、正中神経運動神経伝導速度 (MCV) 38m/sec を境に決定される。原因は、末梢神経関連の遺伝子の異常であり、現在まで少なくとも 31 の遺伝的な原因は解明されてきた。その中で CMT 全体の約 50% は CMT1A で、ミエリン構成タンパクである *PMP22* (Peripheral myelin protein 22) を含む 17p11.2 の 1.4Mb のゲノムの重複によりおこる。CMT1A に対する遺伝子診断は、一般的に FISH 法でゲノムの重複を検出しており、臨床検査会社 (保険適応) で行われているため、通常医療として施行可能である。一方、それ以外の CMT の遺伝子診断はその遺伝子数の多さにより、正確な遺伝子診断に対する費用と労力は膨大であり、個々の患者に対する十分な遺伝子検査は困難であ

った。

しかし近年、急速な進歩を遂げているマイクロアレイ技術 (リシークエンスアレイ) により、一度に多数の遺伝子を診断しうるシステムを開発することが可能となってきた。そこで我々は、昨年度までに同定されたほぼすべての CMT の遺伝子異常診断しうる DNA チップの開発に着手し、そのシステムがほぼ完成した。その実際を報告する。

方法

遺伝性ニューロパチーの遺伝子チップによる診断システムの確立

検体の収集

本研究班において収集され、文書でインフォームド・コンセントを得た症例について検査を開始する。具体的には、CMT1A の *PMP22* の重複同定 FISH 検査を行い、その陰性例においてのみ、遺伝子チップによる検査を行う。

DNA Chip の作成と解析

CMT1、CMT2、DSS、CHN、Giant axonal neuropathy や小脳失調症など特徴的な症状を持つもの (SCAN1、AOA1、AOA2) などの様々な臨床型を示す疾患に対応するべく 27 遺伝子を遺伝子チップに搭載した。さらに、末梢神経関連遺伝子および既知の遺伝子の関連遺伝子の中から、遺伝性ニュー

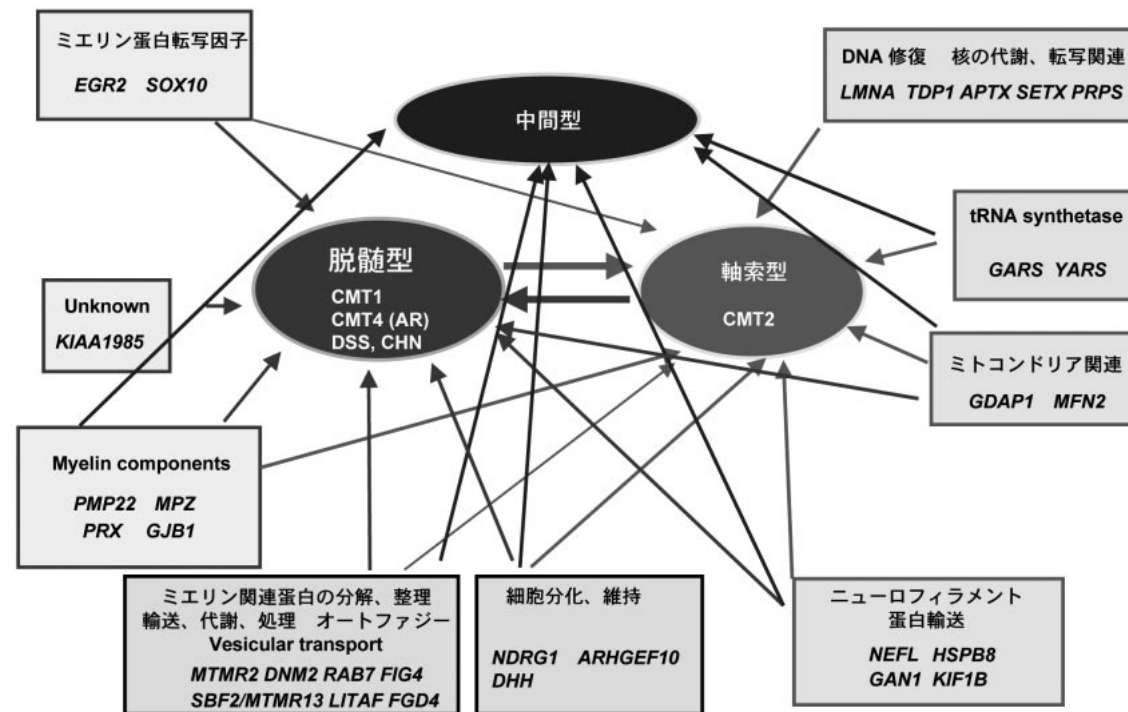


図1 遺伝性ニューロパチーの原因別病態モデル

ロパチーの原因となりうる 10 の候補遺伝子を選択し、遺伝子情報 (配列、構造、多型など) を入手し、プライマーを設定した。

DNA Chip には、既知の 27 遺伝子として *PMP22*、*MPZ*、*SIMPLE*、*EGR2*、*NEFL*、*SOX10*、*GDAP1*、*MTMR2*、*SBF2/MTMR13*、*KIAA1985*、*NDRG1*、*PRX*、*GJB1*、*MFN2*、*RAB7*、*GARS*、*HSPB1*、*HSPB8*、*LMNA*、*GAN1*、*KCC3*、*APT*X、*SETX*、*TDP1*、*DNM2*、*DHH*、*YARS* の配列、多型を決定し gene chip に搭載した。臨床報告のあるほぼすべての遺伝子をカバーした。一枚の DNA Chip (Affymetrix resequencing chip) 上に 110,938 塩基の配列を搭載した。

実際の DNA Chip のデザインは、これらの遺伝子の構造 Intron-exon の境界を含む形で exon 全域およびスプライスサイトの異常を検出できるように配列の選択を行った。全エクソンでは 500 を超えるため、PCR は効率よく 1 つのチューブで 15 - 40 の種類の PCR 反応 (multiplex PCR) を行った。PCR 反応後、プール後、DNase I で断片化しラベ

ル後、チップとハイブリダイゼーションし、Affymetrix 社製その 4 つの塩基で反応の強いものがその配列であることが検出できる。検出には、Gene Chip Scanner 3000 が用いられ、Gene Chip DNA Analysis Software (GDAS) により解析した。

結果

はじめに、本アレイで実際に遺伝子配列が読めるかどうか検討し、その後 PCR のステップの最適化などを行い、最終的には、最適化を行うことで 500 以上の PCR 反応を約 20 本のチューブで増幅することが可能となり、増幅過程が飛躍的に簡素化された。

実際、50 例について解析を行った。症例によっては、エクソン単位で配列がはっきりしない例も認められたが、全般的にはシークエンス解析より、精度が高いものであった。実際、*LMNA*、*SETX*、*TDP1*、*MFN2*、*DHH* 遺伝子など様々な遺伝子の異常が同定された。

結 語

アレイによる遺伝子解析は、遺伝子異常を調べコストと時間を飛躍的に縮小させると考えられる。実際1例あたりのスクリーニングの費用はシーケンス法で行う137万円から7万5千円に節約できる。現在の問題点は、検出した遺伝子異常

が実際にその疾患を引き起こしているのかどうかの判定であり、その解決には多数のコントロールを含めたデータの蓄積が必要である。遺伝子の欠失変異、挿入変異に弱いなどの欠点はあるが、今後の遺伝子診断の主流になると考えられる。

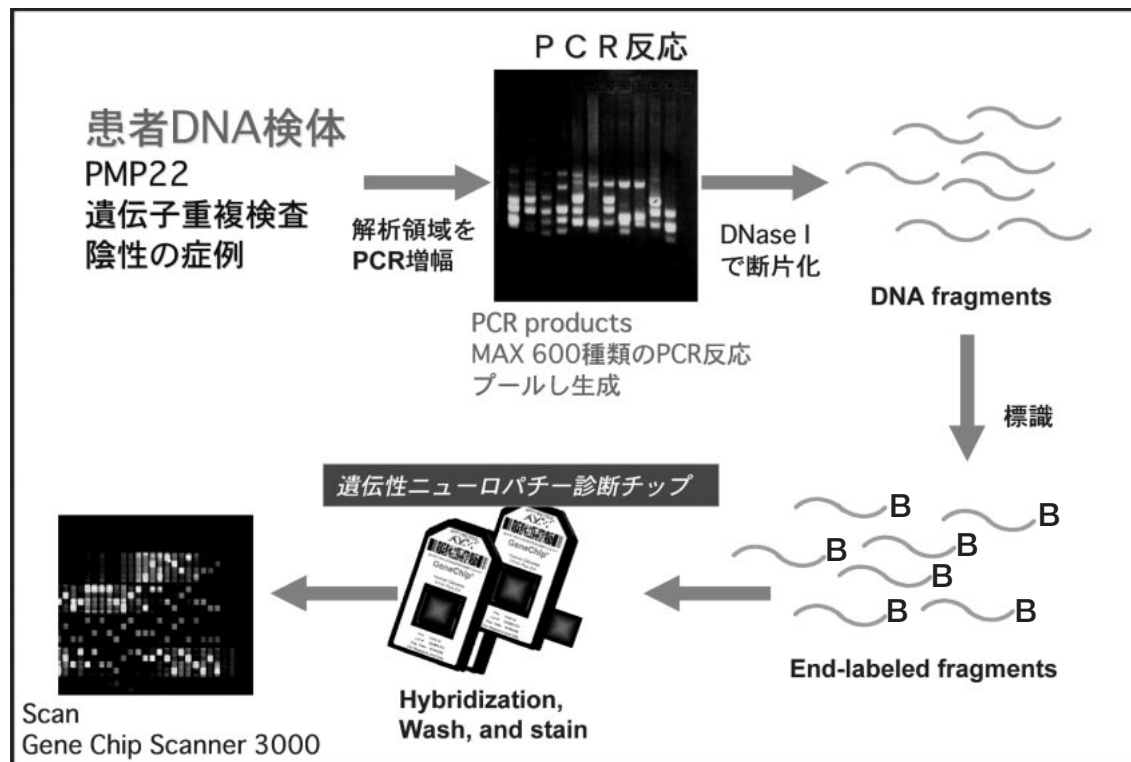


図2 遺伝性ニューロパチー遺伝子診断システム

●タカシマ ヒロシ●



鹿児島大学医歯学総合研究科神経病学講座神経内科助教。医学博士。1990年鹿児島大学医学部医学科卒業。鹿児島大学大学院博士課程修了。2000～02年ベイラー医科大学分子人類遺伝学留学。03年より現職。専門は神経内科、人類遺伝学。遺伝性神経疾患、特にCharcot-Marie-Tooth病、脊髄小脳変性症に関心有り。2005年日本神経学会賞受賞。

世界視野にみた本邦の二分脊椎医療と最先端研究の現状と諸問題

東京慈恵会医科大学病院総合母子健康医療センター小児脳神経外科教授 大井 静雄

小児神経疾患に関する最先端医学研究は、低侵襲性診断・治療法の普及、同領域のより細分化された subspecialty の確立、その専門医療の集約化などを実践医療の背景として、急速な発展をみせている。国際的には、1972年に International Society for Pediatric Neurosurgery [ISPN] が設立され、世界諸国の小児神経疾患の治療水準が向上してきた。そして、それぞれの小児神経疾患の最先端の医療にも、学術的評価が原動力となって、本邦が世界をリードする領域が多くみられるようになってきた。

本邦の新生児学の高度先進技術は、胎内診断法としての高次元解析画像所見から、二分脊椎・水頭症、その他の中枢神経系奇形において出生前からその治療指針を決定付け、水頭症の特殊型の認識や、二分脊椎の新たな分類概念、さらには、胎生期の特殊な髄液循環動態の新学説提唱、二分脊椎・無脳症の発生病因病態論などの先進的研究をもたらした。欧米諸国に広く普及して行く結果となった。世界的にも結論の出ない二分脊椎に伴う脊髄脂肪腫には、世界に先駆け“COE-SB Top 7”の全国共同の大掛かりな前方視

的研究計画が発足し、すでに2年間のデータが収集され、前方視的に症例の蓄積とフォローアップが開始されている。

一方で、サイボーグ医用工学が、歩行を断念した二分脊椎の子供たちに歩くよろこびをもたらした。今は解析困難な Neuro-behavioral Science や精神・運動発達の Integrated Circuit がより明確になって、クモ膜嚢胞や著明な脳室拡大を伴う水頭症患児に稀ならぬみられる（知能指数が140を超える）Super High IQ のメカニズムなど、多くの小児神経疾患の謎が解明される日が、すぐそこまでやってくる時代にあるのではなかろうか。

表1 二分脊椎研究・世界諸国の医療の現状に関する国際共同調査①

Incidence of Hydrocephalus and Spina Bifida in the World [WholeWorld : 450,000 for Hydrocephalus]					
Country	Population (million)	Hydrocephalus (/10,000birth)		Spina Bifida (/10,000birth)	
Bulgaria	7.5	5-40	↑	1-3	↑
Cuba	11	1	↓	2	↓
India	1,000	13-40	↑	39-88	↓
Israel	7	5	→	3	→
Japan	120	8.5	→	5	↑
Kenya	32	10-15	↑	20	↑
Korea	48	0.5-2	↓	2	↓
Romania	21	25	→	10	→
Turkey	75	10	→	15-20	↓

表2 二分脊椎研究・世界諸国の医療の現状に関する国際共同調査②

Countries	Number of Untreated Patients (per a year)	
	Hydrocephalus	Spina Bifida
Bulgaria	0	0
China	15,000	2,000
Cuba		
Germany	300	10
India		1,000
Israel	0	
Japan	50	5
Jordan	50	100
Kenya	1,100	1,600
Korea	2-3	2-3
Romania	50	20
Turkey	50	50

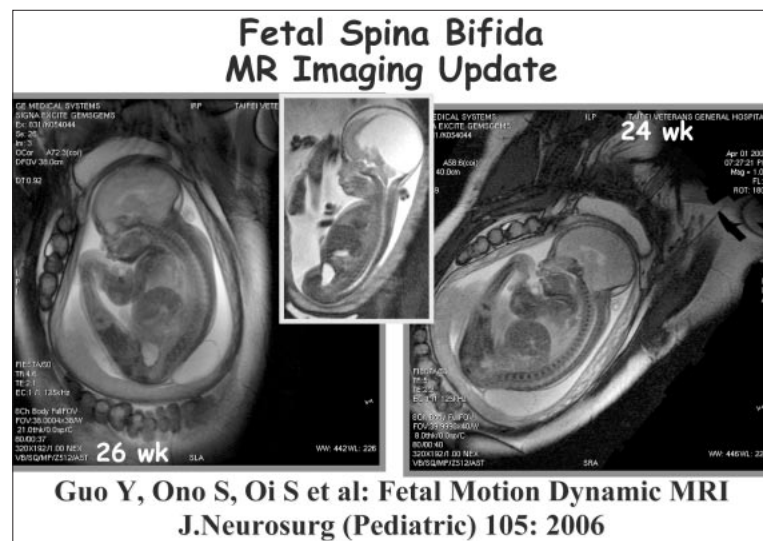


図1 二分脊椎研究・胎内画像診断（MRI特殊撮像法による胎児の下肢機能の動画解析）

図2 二分脊椎研究・世界諸国での手術指導教育・ケニア



図3 二分脊椎研究・世界諸国での手術指導教育・ドイツ

●オオイ シズオ●



東京慈恵会医科大学病院総合母子健康医療センター小児脳神経外科教授。
 (独)ハノーバー国際神経科学研究所 (I.N.I) 脳神経外科教授 兼任。
 1973年神戸大学医学部卒業、75～80年アメリカ合衆国ノースウエスタン大学医学部脳神経外科レジデント修了、87年神戸大学医学部脳神経外科講師、91～2001年(独)ハノーバー医科大学ノルトシュタット病院脳神経外科永続客員教授兼任、92年東海大学医学部脳神経外科助教授を経て、01年より現職。専門は脳神経外科。特に、小児脳神経外科・二分脊椎水頭症・低侵襲性手術・医療機器開発・発達脳科学・脳ドック。
 国際小児脳神経外科学会 (ISPN) Congress President (01～02年)・理事長 (02～03年)、世界神経内視鏡会議 (ISGNE) President (01年)、日本小児脳神経外科学会 (JSPN) 会長 (00～01年)、日本小児神経学会 理事 (01年～)、日本水頭症治療シンポジウム (JAH) 会長 (05年～)、日本医学英語教育学会 (JASMEE) 理事長 (04年～)、文部科学省・大学設置委員会委員 (06年)、文部科学省・科学研究費専門委員会委員 (06年)、厚生労働省国立精神・神経委託費研究班長 (05～07年)、国際神経内視鏡連盟 (IFNE) 理事長 (07年～)、世界水頭症アカデミー (WAH) 理事長 (07年～)などを務める。
 日本脳神経外科学会・ガレーヌス賞 (84年)、日本神経放射線学会“加藤俊男賞” (85年)、日本小児神経外科学会“川淵賞” (86年)、日本脳神経外科コンgres “学術ビデオ最優秀賞” (91年)、Robert H. Pudenz Award: 1990 CSF Physiology Prize (91年)、小児医学川野賞 (03年)などを受賞。
 原著論文: 245編 (うち、J. Neurosurg. 17編)、専門書: 78冊 (うち、英文21冊、分担執筆含む)などがある。

筋萎縮性側索硬化症の発症機序における軸索輸送異常について

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第五部部长 荒木 敏之

細胞の機能の維持のためには、さまざまな物質や細胞内小器官を、適切な時期に適切な場所に運搬する必要がある。長い突起を伸ばしている神経細胞にとっては、長い突起の隅々まで物質を運搬する機能は非常に重要であると考えられる。細胞は、この目的のための特別なタンパクを持ち、輸送される物質はこうしたタンパクの一つと結合して輸送される。輸送には細胞骨格と呼ばれる細胞の構造を形成する骨組みがレールのような役割を果たしていると考えられている。

神経変性疾患は、アルツハイマー病やパーキンソン病のように、特に運動機能に関連する特定の神経細胞が徐々に機能低下をきたして死んでしまう、原因不明の疾患群である。こうした疾患に対しては、これまで治療法はおろか、疾患の進行を抑制する方法すら見つかっておらず、特に社会の高齢化に伴って、有効な治療法の開発が急がれている。

体の運動に必要な骨格筋は、延髄から脊髄に存在する運動神経細胞の長い軸索突起と直接つながってコントロールを受けている。このような軸索突起内部において、蛋白・細胞内小器官の輸送障害が、多くの神経変性疾患において発症に先立って見られることがこれまでに報告されている。また、マウスなどのモデル動物を用いた研究においては、軸索輸送を行うのに必要なタンパク質の機能障害を全身的に引き起こすと、それによって特

に神経変性疾患様の症状が引き起こされる例がいくつか報告されている。これらのことから、長い軸索突起をもつ運動神経細胞は特に細胞内物質輸送の障害に対して弱いのではないか、神経変性疾患の発症のメカニズムには軸索輸送障害が関与しているのではないか、ということが疑われる。

我々の研究グループは、神経変性疾患の中でも筋萎縮性側索硬化症（ALS）に関する研究を行っている。ALSは、主に中年以降に発症し、脳から脊髄にかけての運動神経細胞が選択的かつ進行性に、変性消失していくことによって、運動機能が失われてしまう原因不明の疾患で、神経変性疾患の中でも病気の進展がはやく、特に深刻な疾患の一つである。ALSの多くの例は遺伝とは無関係におこるが、遺伝性を示す例が5-10%存在することが知られている。原因遺伝子の一つがスーパーオキシド・デスムターゼ1（SOD1）という酵素であることが1993年に報告され、このタンパクの変異が、遺伝性のALSのうち2割程度の原因となっていることが明らかになった。どのようなメカニズムでこの酵素の変異が病気を引き起こすのかについて、多くの研究者が研究を行っており、複数のメカニズムが関与していることが推定されているが、詳細な発症機構は未だ明らかではない。

変異型SOD1タンパクを発現するモデルマウスにおいて、病気の進展に伴って、変異型SOD1タ

筋萎縮性側索硬化症: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

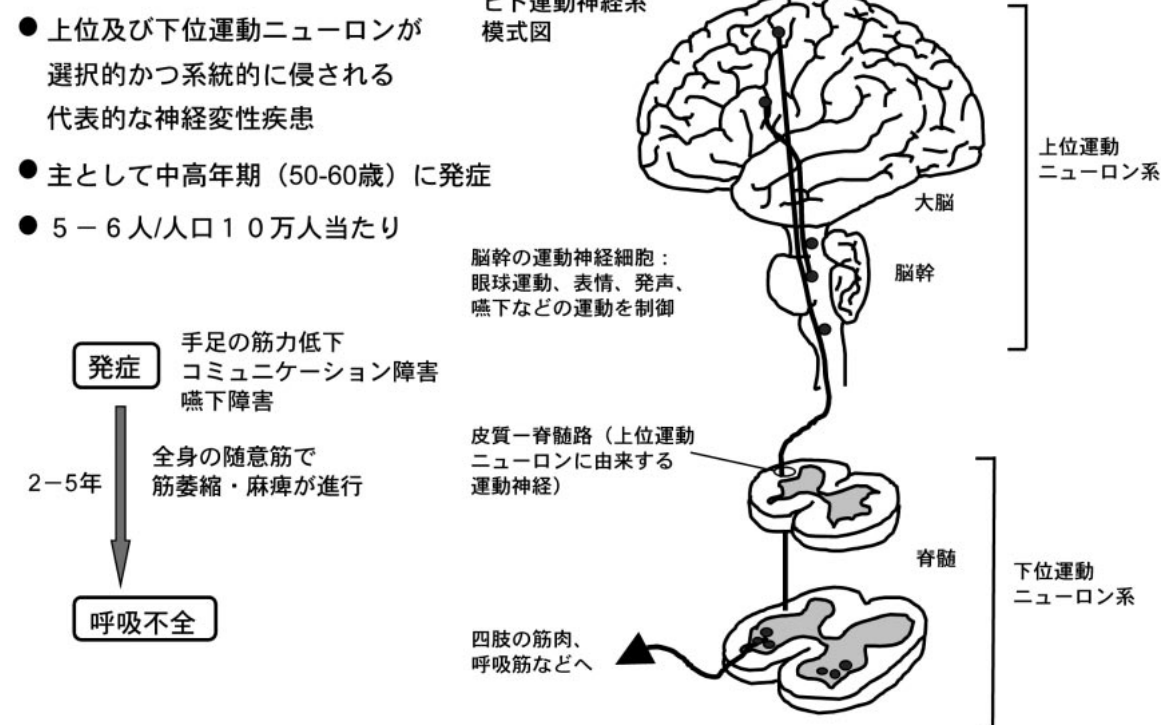


図1 ヒトの運動を制御する神経システムと筋萎縮性側索硬化症（ALS）の概要
ALSは、運動神経細胞が徐々に機能障害から死に至ることによって全身的な運動障害をきたすという、たいへん深刻な神経変性疾患である

ンパクが細胞体付近から軸索中を末梢側に向かって移動している現象が観察される。このことから、我々は、変異型SOD1タンパクが軸索輸送関連蛋白に結合して輸送されてしまうことによって、本来輸送されるべき物質の輸送が阻害され、この輸送障害が遺伝性ALSの発症・進展に寄与している

可能性に着目し、このメカニズムの詳細と、軸索輸送正常化もしくは輸送障害によって運ばれなくなってしまった物質の補給による運動神経機能の維持の可能性について研究を行っている。本講演においては、これまでに明らかになった分子レベルのメカニズムとその意義に関して述べる。

精神・神経疾患研究における マーマセットの可能性

国立精神・神経センター神経研究所モデル動物開発部部长 中村 克樹

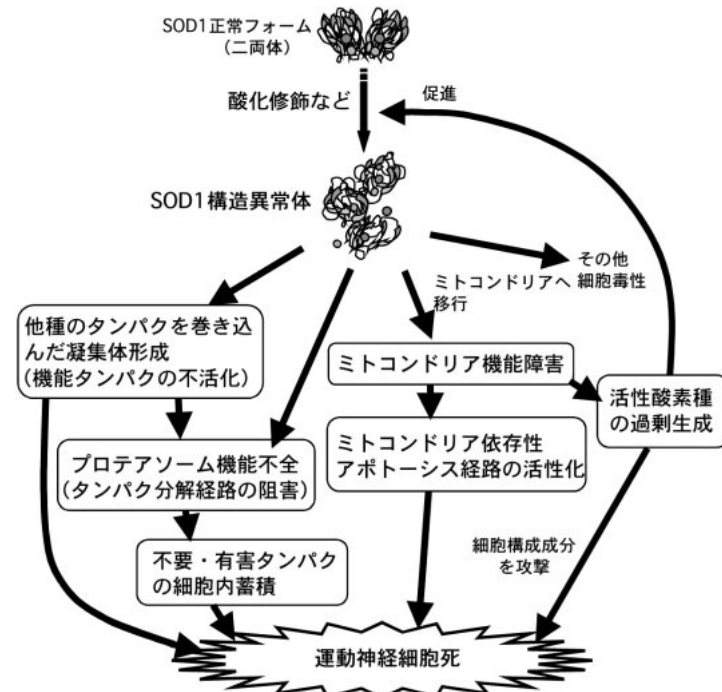


図2 変異型 SOD1 が ALS を引き起こすメカニズムに関する諸仮説
変異 SOD1 は正常型 SOD1 が形成しない凝集体を生成することによって、さまざまな細胞毒性をきたすと考えられている

多くの精神神経疾患は、病態の解明や治療法の確立がなされていない。病態の解明や治療法の開発には動物モデルが必須である。特に精神疾患を考えたとき、ラットやマウスではヒトと免疫機能や神経系の構造や機能が大きく異なり、ヒトへの外挿が非常に困難である。遺伝的に近縁で、中枢神経系の構造や機能が似ていて、かつ高度な認知機能を有する霊長類モデルの作製およびそのモデルを用いた研究成果が強く求められている。

霊長類を用いた研究は、アメリカ合衆国では例えばオレゴン健康科学大学のチームが、アカゲザルのクローン胚から ES 細胞の作製に成功した。また、欧州のドイツゲッティンゲンの霊長類センターを中心として EU PRIM-NET という霊長類研究のネットワークを立ち上げ、遺伝的な解析や研

究手法の開発などを大々的に行なっている。しかし、いずれも臨床研究を目的とした適当な霊長類の疾患モデルを確立するには至っていない。現在までに、完全なトランスジェニック霊長類の報告はない。また、ロックアウトの作製のためには ES 細胞を用いる必要があるが、霊長類ではようやく ES 細胞の樹立に成功しこの種の研究が活発になってきたところで、ロックアウト霊長類は存在しない。

本研究は、精神神経疾患モデルの作成を目標とし、1) 採卵をはじめとする発生工学的手法を確立する、2) 遺伝的な特徴の理解を進める、3) 霊長類用認知機能検査バッテリーを開発する、という目標を掲げた。実際にこの3年間に得られた成果は次の通りである。

1) 発生工学的手法の確立

サル類の採精技術、精子の凍結保存、採卵技術の開発、体外受精技術の開発等を行なった。マーマセットから無麻酔かつ短時間で精子を採取する手法を開発した。現在、採取した卵と精子から体外受精を行い、個体への発生を試みている。さらに、サル類の新たな ES 細胞の樹立し、神経細胞への分化誘導を試みた。また、コモン・マーマセットでは、neurosphere 法により神経幹細胞を培養した。この神経幹細胞を、オリゴデンドロサイトや神経細胞へと分化誘導した。



図1 コモン・マーマセット

●アラキ トシユキ●



国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第五部部长。医学博士。
1989年大阪大学医学部医学科卒業。
94年大阪大学大学院医学研究科博士課程修了、大阪大学医学部助手、米国ワシントン大学医学部助教授などを経て、2005年より現職。
専門は神経科学。特に、神経軸索変性過程と神経変性の関連、末梢神経の発生と再生のメカニズム、神経栄養因子の作用、などに興味をもち、神経疾患治療法開発や高齢期の神経機能の維持につながることを目標とした研究を行なっている。
最近の著書(共著)に『先進 脳・神経科学』(培風館、2006年)、『神経変性疾患のサイエンス』(南山堂、2007年)などがある。

2) 遺伝的特徴の理解

従来マーモセット亜科で確認されていた血液キメラを、細胞培養レベルで詳細に検討した。その結果、キメラは血液細胞だけに認められ、皮膚や胚の組織細胞では認められなかった。さらに、コモン・マーモセットの腸管や脳の細胞組成を解析するために、雌雄細胞を検出するDNAマーカーを染色体顕微切断法によって作製した。

3) 認知機能検査バッテリーの開発

マーモセットにおける種々の機能解析査法を開発した。いくつかを紹介する。

(a) 活動量やサーカディアンリズムの計測

活動量が測定できる加速度センサーを利用した測定器 (Actiwatch mini) や赤外センサーを用いた計測システムを作製した。加速度センサーは、ヒトで感情障害の患者に応用されているもので、マーモセットでもヒトと同様の方法で活動量の計測が可能である。現在、脳波等の生体信号を、テレメータを利用して計測するシステムの構築を考えている。

(b) 親行動の計測

マーモセット親行動を評価するテストを考案した。その一つは、親が離乳期の子に食物を分け与える行動を評価する装置と方法である。母親であれ父親であれ、離乳期の子にもっとも寛容で、成長と共にその寛容さがなくなることが示された。

(c) 社会性の計測

マーモセットは非常に豊富な音声レパートリー



図2 マーモセット脳のMRI像 (前額断)

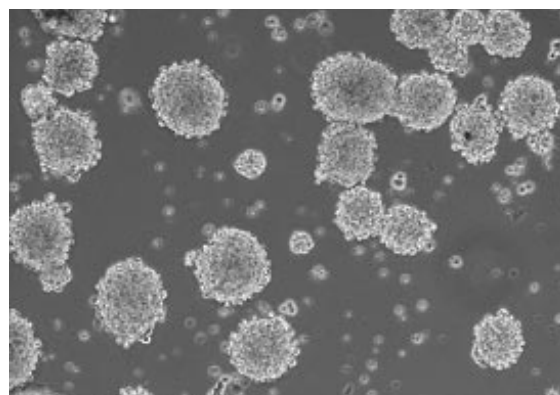


図3 マーモセットの神経幹細胞 (neurosphere)

を有し、それを用いてコミュニケーションをとることが知られている。本研究では、出会いのときに頻繁に発する音声 (トリル) と隔離の時に頻繁に発する音声 (フィー) を用いて、社会性を評価する簡単なシステムを考案した。

これらの成果について発表する。

●ナカムラ カツキ●

国立精神・神経センター神経研究所モデル動物開発部部長。博士 (理学)。

1987年京都大学理学部卒業。

京都大学大学院理学研究科博士後期課程中退。京都大学霊長類研究所助手、助教授を経て2003年より現職。

専門は認知神経科学。

現在は、霊長類を対象に実験心理学・神経生理学・脳機能画像学等の手法を用いた高次脳機能研究を展開する一方、疾患モデル霊長類の作出を試みている。発達やコミュニケーション機能に関心を持つ。

近著に『「子どものこころ」の見方、育て方ー理解し、育み、守るために』(2006、培風館、分担執筆)、『カールソン神経科学テキスト第2版』(2007、丸善出版、監訳)、『徹底図解 脳のしくみカラー版ー脳の解剖から心のしくみまで』(2007、新星出版、監修)、『6歳までにわが子の脳を育てる90の方法』(2007、講談社、協力) などがある。

進歩するてんかんの画像診断 42

佐藤 典子

エピジェネティクス：脳を維持する遺伝子調節メカニズム 43

久保田健夫

進歩するてんかんの画像診断

国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部長 佐藤 典子

てんかん発作は、脳内の異常な活動により発症し、発作が繰り返し引き起こされる状態がてんかんである。先進国での有病率はおよそ0.5から1.0%に達するため、最も頻度の高い神経疾患の一つと言える。てんかん疾患を精査する検査が様々あるが、今回国立精神・神経センター武蔵病院で手術の適応を決めるために行っている検査を画像を中心に解説する。次いで小児を中心に代表的な症候性てんかん原性疾患、大脳皮質の発生の話を織り交ぜながら様々な皮質形成異常の症例、てんかんを来す頻度が高い腫瘍、海馬硬化症などの症例を提示する。最後に拡散テンソル画像という新しい手法を用いたてんかんの画像診断・研究の話をする。

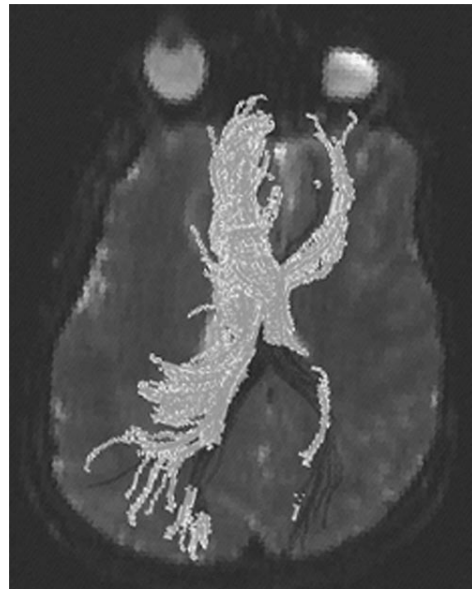


図1 片側巨脳症における側脳室間を走行する異常線維を3D拡散テンソル画像で表示したもの

●サトウ ノリコ●

国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部長。医学博士。1987年群馬大学医学部卒業。1994年群馬大学医学博士取得。群馬大学医学部画像核医学教室助手、講師を経て2004年より現職。専門は神経放射線。特に間脳下垂体疾患、腫瘍。現在は変性疾患、てんかん疾患における voxel based morphometry と diffusion tensor tractography などを用いた画像解析に関心を持つ。1994年日本磁気共鳴学会大会会長賞、日本放射線学会プリストールマイヤーズ賞受賞。共書に『Magnetic Resonance Tomography』(Raven Press、2007年)、『新版よくわかる脳MR』(秀潤社、2004年)などがある。

エピジェネティクス：脳を維持する遺伝子調節メカニズム

山梨大学大学院医学工学総合研究部環境遺伝医学講座教授 久保田健夫

神経疾患の研究は、画像診断技術の進歩や原因となる遺伝子の発見など病態の解明が急速に進みました。これに比べて精神疾患や精神発達に関わる疾患においては、まだ不明の点がたくさんあります。一方、病気の遺伝子を見つける研究と平行して、遺伝子を調節するしくみを明らかにする研究も行われてきました。エピジェネティクスとよばれるDNA上の化学的な修飾を研究する分野です。これにより遺伝子のDNA構造には異常がないのにその働き具合が悪くなっていることに起因する病気(エピジェネティクス病)についての理解が進みました。がんやある種の先天異常がその例ですが、最近、精神疾患や精神発達障害の発症にもエピジェネティックな異常が関係しているのではないかと考えられるようになりました(図1)。

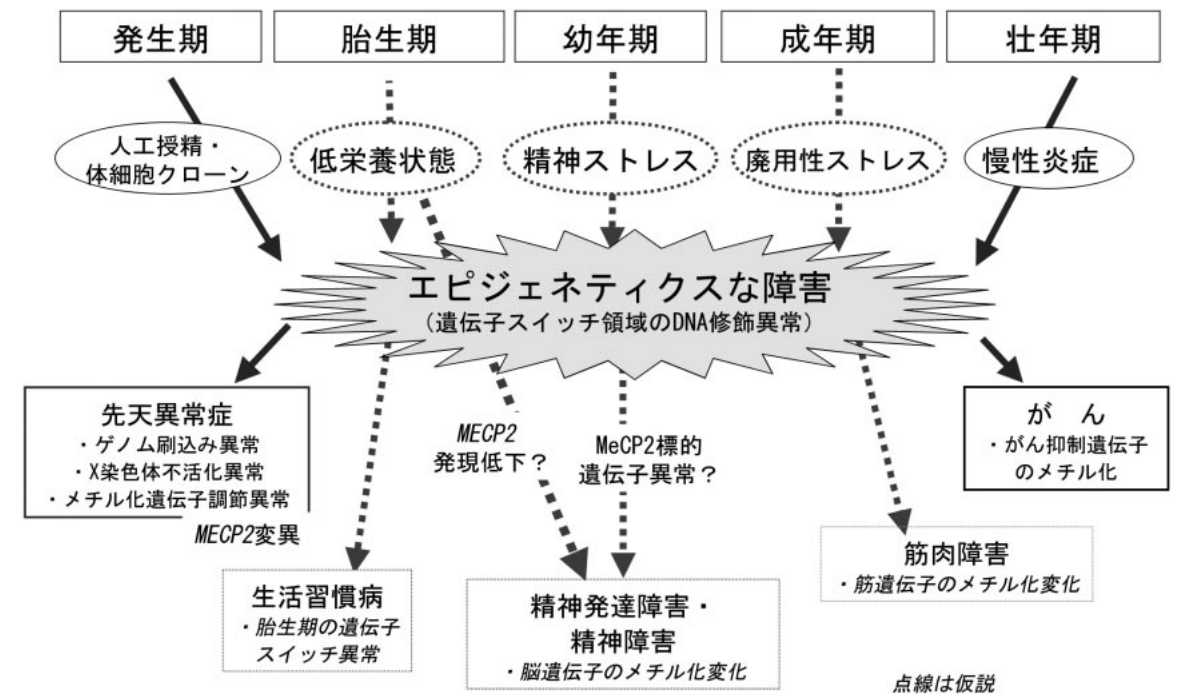


図1 発生期や壮年期のエピジェネティックな異常が先天異常やがんの原因になることが知られています。このほか、胎生期から成人期にかけてのさまざまな時期におけるエピジェネティックな異常が種々の疾患につながるとの仮説がたてられています

またエピジェネティクスは、環境の影響を受けて変化することがわかってきました。具体的には、栄養因子の欠乏や精神ストレスでこの修飾が変化したり、一卵性双生児間でDNAは同じなのにその修飾の状況は異なっている、といったことがわかってきました。さらに、胎児期に生じたエピジェネティックな異常が生後の疾患発症に関わっているとの考え方も提唱されています。

本講演では、精神発達障害を呈する先天的なエピジェネティクス病を紹介し、エピジェネティクスを介した環境と遺伝子の関わりについて触れ、

脳の正常維持におけるエピジェネティクスの重要性についてお話したいと思います。

エピジェネティクスは、通常の遺伝子変異とはちがいで、DNA修飾因子の着脱による可逆的な遺伝子調節のしくみです。したがって可逆性を利用して遺伝子の状態を元に戻すことが可能です。モレアムの言葉（「迷惑な進化」）を借りると「エピジェネティクスは、人間の健康管理の概念をまったく新しいものに書き換えてしまうかもしれせん。DNAは運命だが、修正可能な運命です」。

●クボタ タケオ●



山梨大学大学院医学工学総合研究部環境遺伝医学講座教授。医学博士。

1985年北海道大学医学部卒業。

1989年昭和大学大学院博士課程修了、昭和大学助手、バイラー医科大学研究員、NIH（国立ヒトゲノム研究所）研究員、シカゴ大学研究顧問、信州大学医学部（衛生学講座）助手、同附属病院（遺伝子診療部）助手、国立精神・神経センター神経研究所室長を経て、2003年より現職。昭和大学医学部小児科客員教授を兼務。

専門は遺伝医学。特にエピジェネティクス医学。現在はエピジェネティクス病の環境との関係やその治療に関心をもつ。

1998年日本小児科学会学術集会優秀賞受賞。共著に『エピジェネティクス』（シュプリンガー・フェアラーク東京、2004年）などがある。

研究班一覧

神経疾患班	17指-6	二分脊椎症の発生病態と予防及び総合医療に関する研究 (主任研究者) 大井 静雄 (東京慈恵会医科大学)
	17公-4	精神神経疾患の病態解明のための霊長類モデル開発に関する研究 (主任研究者) 中村 克樹 (国立精神・神経センター)
	18指-2	ジストニアの疫学、病態、治療に関する研究 (主任研究者) 長谷川 一子 (国立病院機構相模原病院)
	18指-8	中枢神経系の温存的神経再生療法の確立に関する開発的研究 (主任研究者) 木山 博資 (大阪市立大学)
	18指-9	神経疾患の診断・治療・予防に関する包括的臨床研究 (主任研究者) 久野 貞子 (国立精神・神経センター)
	19指-4	リサーチ リソース ネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源 (剖検脳等) の確保と病態解明を目指した研究 (主任研究者) 有馬 邦正 (国立精神・神経センター)
	19指-5	難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発 (主任研究者) 有村 公良 (鹿児島大学)
	19指-6	てんかんに対する新たな治療法開発と標準化に関する研究 (主任研究者) 井上 有史 (静岡てんかん・神経医療センター)
発達障害班	17指-11	重症心身障害児(者)の病因・病態解明、治療・療育、 および施設のあり方に関する研究 (主任研究者) 佐々木 征行 (国立精神・神経センター)
	18指-3	発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究 (主任研究者) 湯浅 茂樹 (国立精神・神経センター)
	18指-4	発達期に発生する外因性脳障害の診断・治療・予防のための 実証的研究とガイドライン作成 (主任研究者) 田村 正徳 (埼玉医科大学)
	18指-5	精神遅滞リサーチ・リソースの拡充と病因・病態解明をめざした 遺伝学的研究 (主任研究者) 後藤 雄一 (国立精神・神経センター)
	19指-8	神経学的基盤に基づく特異的発達障害の診断・治療ガイドライン策定に 関する研究 (主任研究者) 稲垣 真澄 (国立精神・神経センター)