

対照群（AdLacZ群および生食水群）ではヒトの肝硬変によく類似した線維化（肝小葉中心と門脈路に著明な線維化。同部には α -actin陽性の筋線維芽細胞とTGF- β の蓄積が確認された）が惹起されたが、AdT β -TR群では肝細胞の脂肪変性は同様に起こるものの線維化は著明に抑制された（組織像に加え、肝臓組織中のヒドロキシプロリン量で定量評価）。さらに対照群では肝不全で全例死亡したのに対し、AdT β -TR群では全例が生存した。血中のヒアルロン酸や肝細胞由来酵素（AST, ALTなど）も対照群に比べ低値に保たれた。

E. 結論

- 1) TGF- β が肝臓線維化の発症・進展に必須の働きをしていることが明確に示された。
- 2) 線維化の抑制は臓器機能保全に働くこと（即ち治療的であること）が示された。
- 3) 抗TGF- β 療法の臨床応用の可能性が示された。
- 4) 用いた戦略の有効性・有用性が示され、他臓器における線維性疾患の病態解析への応用が期待される。

F. 研究発表（論文発表）

1. Qi Z, Astuchi N, Ooshima A, Takeshita A, **Ueno H**. Blockade of TGF- β signaling prevents liver fibrosis and dysfunction in the rat. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 96: 2345-2349, 1999.
2. Yamamoto H, Atsuchi N, Tanaka H, Ogawa W, Abe M, Takeshita A, **Ueno H**. Roles of H-ras in signaling by TGF- β : H-ras is essential in activation of MAP kinase, partially involved in transcriptional activation by TGF- β but not in signaling of anti-proliferative response of TGF- β . **Eur. J. Biochem.** 264: 110-119, 1999.
3. Glick A, Popescu N, Alexander V, **Ueno H**,

Bottinger E, Yuspa SH.

Defects in TGF- β signaling cooperate with a Ras oncogene to cause rapid aneuploidy and malignant transformation of mouse keratinocytes. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 96: 14949-14954, 1999.

4. Tremain R, Marko M, Kinnimulki V, **Ueno H**, Erwin Bottinger E, Glick A.

Defects in TGF- β signaling overcome senescence of mouse keratinocytes expressing v-H-ras. **Oncogene** 2000. in press

5. Saadeh PB, Mehrara BJ, Steinbreach DS, Dudziak ME, Greenwald JA, Luchs JS, Spector JA, **Ueno H**, Gittes GK, Longaker MT.

Transforming growth factor beta 1 modulates the expression of VEGF by osteoblasts. **Am. J. Physiol.** 2000 in press.

PPAR γ アゴニストを用いた炎症性腸疾患の新しい治療法の確立に関する研究
分担研究者 門脇 孝 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻糖尿病代謝内科講師

研究要旨: PPAR γ リガンドの腸炎治療薬としての有用性を明らかにするために本研究を行った。ヘテロ PPAR γ 欠損マウスを樹立し、マウス虚血再灌流腸管障害で PPAR γ リガンドが障害抑制作用を有すること、PPAR γ 欠損マウスで障害が強いことを示した。本剤による NF- κ B の活性化阻害、炎症性サイトカインや接着因子の短時間での発現抑制を示した。既知のいかなる薬剤よりも有効に腸管障害を抑制した。機序として、短時間での NF- κ B の活性化阻害による炎症関連分子の発現抑制が考えられた。本研究は PPAR γ リガンドの虚血再灌流臓器障害での有効性、短時間での転写調節という 2 つの新知見を始めて示した。PPAR γ リガンドが虚血再灌流腸管障害や関連疾患に対して治療薬として有用であることを強く示唆した。

A. 研究目的

感染性腸炎以外の腸炎には原因療法、特効薬がない。最近糖尿病治療薬として使われる PPAR γ リガンドが腸炎を含む一部の炎症性疾患に対し抑制効果があることが示唆され、治療薬として利用できる可能性がある。本研究では、本剤の抗炎症効果の機序を解明し、腸炎治療剤としての利用可能性を探ることを目的とした。

B. 研究方法

gene targetingによりヘテロ PPAR γ 欠損マウスを樹立した。マウス虚血再灌流腸管障害の系を確立し、そこでの PPAR γ リガンドの障害抑制作用を肉眼、組織所見、組織LDH濃度、myeloperoxidase活性で確認し、炎症性サイトカインや接着因子の発現、NF- κ Bの活性化の状態をみた。またヘテロ PPAR γ 欠損マウスでこの腸管障害に対する感受性が増しているかをみた。短時間での PPAR γ リガンドの作用の裏付けとして、培養大腸癌細胞で IL-1 β 刺激による IL-8 mRNA の誘導が PPAR γ リガンドにより短時間で抑制されるかを検討した。

C. 研究結果

ヘテロ PPAR γ 欠損マウスを作成し、各種組織への分化能を有する胎児繊維芽細胞を樹立した。PPAR γ -/-マウスは胎盤不全により胎生期に致死的だった。各種リガンドの PPAR γ 結合及び転写活性測定系を確立した。マウス虚血再灌流腸管障害の系で、PPAR γ リガンドが障害抑制作用を有すること、PPAR γ ヘテロ欠損マウスでは障害が強いことを示した。PPAR γ リガンドによる NF- κ B の活性化阻害、炎症性サイトカインや接着因子の短時間での発現抑制が示された。

D. 考察

炎症性腸疾患では人の疾患を正確に反映したものはないため、今回はまず術後腸管障害や腸管虚血などの人の疾患の正確なモデルである虚血再灌流腸管障害を用いて PPAR γ リガンドの作用を解析した。その結果、既知のいかなる薬剤よりも有効に腸管障害を抑制した。

PPAR γ ヘテロ欠損マウスの実験は、上記の障害抑制作用が PPAR γ を介することを証明した。この障害抑制作用の機序として、短時間での NF- κ B の活性化阻害による炎症関連遺伝子の短時間での発現抑制が考えられた。

E. 結論

PPAR γ リガンドはマウス虚血再灌流腸管障害を強力かつ早期に抑制する。本研究は PPAR γ リガンドが虚血再灌流臓器障害に有効であること、また、PPAR γ リガンドが 2 時間という短時間で転写調節をするという 2 つの新知見を明らかにした。PPAR γ リガンドが虚血再灌流腸管障害や関連疾患に対し治療薬として有用である可能性を強く示唆した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Evidence for direct binding of fatty acid and eicosanoids to human peroxisome proliferators-activated receptor α . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 260: 609-613, 1999

PPAR γ mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol. Cell*, 4: 597-609, 1999

2. 学会発表

PPAR γ ligand prevents ischemia-reperfusion injury. *Digestive Disease Week* 2000.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

PPAR γ ヘテロ欠損マウスにつき特許取得ないし実用新案登録を検討中

特定疾患の分子病態の解明に関する研究
分担研究者 小室一成（東京大学大学院医学系研究科循環器内科 講師）

研究要旨 心筋細胞の分化にTGF β スーパーファミリーの1つであるbone morphogenetic protein (BMP)の重要性がショウジョウバエ等の研究から示唆されているが、今回心筋細胞に高率に分化するマウス奇形種由来の細胞(P19CL6)を使って検討した。BMPは心臓の発生に必須である2つの転写因子CsxとGATA4の転写を活性化することにより、心筋特異的遺伝子の発現を亢進し、心筋細胞分化を誘導した。Csx、GATA4の発現には、BMP受容体活性化によるリン酸化酵素TAK1の活性化と転写因子Smadの活性化が重要であった。今後さらに心筋細胞の分化機構を明らかにすることにより、非心筋細胞を心筋細胞に変換する方法を検討する。

A. 研究目的

心筋細胞分化の機序を明らかにすることにより、非心筋細胞を心筋細胞に分化誘導し、最終的には末期心不全の新しい治療法を確立する。

B. 研究方法

teratocarcinoma由来の細胞株P19細胞から単離されたP19CL6は、DMSO処理によりほぼ100%の細胞が自律拍動をする心筋細胞に分化する。そこでこの細胞株を用いて、TGF β スーパーファミリーの1つであるbone morphogenetic protein(BMP)の心筋細胞分化における重要性について検討する。具体的には、BMPの阻害因子として知られるnogginを強制発現したP19CL6の細胞株(P19CL6 noggin)を単離し、心筋細胞分化の程度を拍動の有無、免疫組織化学、遺伝子発現等で解析する。次にBMPの下流の分子として知られているTAK1、Smad、さらに心臓の発生に必須の転写因子であるCsx、GATA4の役割についても同細胞株を用いて検討する。

今回の研究は特にヒトを対象としたものではないので、倫理的な問題はないと考えられる。

C. 研究結果

P19CL6に1%DMSOを添加したところ、6日目より心臓の発生に必須な転写因子であるCsx、GATA4、MEF2Cが発現し、12日目頃より収縮蛋白であるミオシン重鎖、軽鎖、 α -アクチンなどが発現し、自律拍動を開始した。一方P19CL6 nogginの細胞株はDMSO処理を行っても、上記のような遺伝子の発現は全くおこらず、自律拍動も認められなかった。

P19CL6 nogginの細胞に大量のBMP2蛋白を加えたり、BMP2のcDNAを強制発現させると心筋に分化した。このことよりこのマウスの細胞株においてもBMPが心筋細胞分化に必須であることが明らかとなった。一般にBMPは細胞膜の特異的受容体に結合し、タンパク質リン酸化酵素としてはMAPキナーゼキナーゼキナーゼの一種であるTAK1を活性化し、転写因子としてはSmad1を活性化する。活性化されたSmad1はSmad4と会合して核内で遺伝子発現を促進する。P19CL6 nogginにTAK1を一過性に強制発現したところ、種々の心臓に発現する遺伝子の発現が誘導され、一部自律拍動も認められた。またSmad1とSmad4を同時に強制発現したところ心筋細胞の分化が認められた。逆に、P19CL6細胞にdominant negative (DN) TAK1またはBMPの作用を阻害するSmad6を強制発現させたところ、心筋細胞への分化が抑制された。次に、P19CL6 nogginに心臓の発生に重要な転写因子であるCsx、GATA4を強制発現した。Csx、GATA4とも単独の発現では心筋細胞への分化は認められなかったが、両転写因子を同時に発現させたところ、種々の遺伝子発現とともに心筋への分化誘導が認められた。

D. 考察

以上の結果から、心筋の分化にはBMPが必須であること、BMPの下流分子としてはTAK1とSmadの両方が重要であることが明らかとなった。

リン酸化酵素であるTAK1と転写因子であるSmadがどのような関係にあるのかは不明であるが、DNTAK1、Smad6の結果は、ともに心筋分化に必須であることを示している。さらに転写因子としてはCsxとGATA4がBMPの下流分子として重要であることが明らかとなった。以前、我々はホメオボックス遺伝子であるCsxとジンクフィンガー遺伝子であるGATA4が会合し、協調的に遺伝子の転写を活性化することを報告したが、心筋細胞分化においても協調作用を示すことが明らかになった。

E. 結論

BMPは、TAK1、Smadを活性化し、最終的にはCsxとGATA4の2つの転写因子を活性化することにより心筋細胞の分化を誘導する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Monzen K, Shiojima I, Hiroi Y, Kudoh S, Oka T, Takimoto E, Hayashi D, Hosoda T, Habara-Ohkubo A, Nakaoka T, Fujita T, Yazaki Y, Komuro I. Bone morphogenetic proteins induce cardiomyocyte differentiation through the mitogen-activated protein kinase kinase kinase TAK1 and cardiac transcription factors Csx/Nkx-2.5 and GATA-4. *Mol Cell Biol.* 19(10):7096-7105, 1999

2. 学会発表

1) Monzen K, Hiroi K, Kudoh S, Shiojima I, Hayashi D, Hosoda T, Nakaoka T, Habara-Ohkubo A, Komuro I. Bone morphogenetic protein is indispensable for cardiomyocyte differentiation of P19 teratocarcinoma cells. The 71st Scientific Sessions, American Heart Association, at Dallas, USA, November 9, 1998

2) Monzen K, Shiojima I, Hiroi Y, Kudoh S, Oka T, Takimoto E, Hayashi D, Hosoda T, Mizukami M, Kawabata M, Miyazono K, Komuro I. SMADs are required for bone morphogenetic protein-induced cardiomyocyte differentiation in P19 teratocarcinoma cells. The 72nd Scientific Sessions, American Heart Association, at Atlanta, USA, November 9, 1999

3) 門前幸志郎、廣井透雄、久藤純代、塩島一朗、林 同文、細田 徹、大久保明美、小室一成、矢崎義雄
BMPはP19細胞の心筋分化に必須である
第63回日本循環器学会学術集会、東京、1999年3月27日

G. 知的所有権の取得状況

特になし

動脈硬化形成における炎症の関与の解明と治療への応用に関する研究
(分担) 研究者 森下 竜一 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学

動脈硬化における炎症の関与解明のため、サイトカイン調節に必須な転写因子NFκBにつき、検討を行い、NFκBデコイ導入が、Tリンパ球及びマクロファージの浸潤抑制及びアポトーシス細胞増加により、バルーン障害後新生内膜形成を抑制することを示した。

A、研究目的

動脈硬化形成における炎症の関与を検討し、新規治療戦略構築のために、特に本年度はバルーン障害によりラット再狭窄モデルを作成し、NFκBデコイの血管内投与を行い、新生内膜形成及び血管への血球成分浸潤や細胞死について検討した。

B、研究方法

血管拡張術後再狭窄モデルはラット頸動脈のバルーン障害により作成し、NFκBデコイの血管内投与をHVJ-リポソーム法により行い、新生内膜形成の抑制効果を調べた。また、その分子機構解明のため、血管内へのマクロファージやTリンパ球など血球成分の浸潤に加え、平滑筋細胞におけるアポトーシスを測定した。

C、研究結果

バルーン障害により、NFκBの転写活性の亢進が認められた。NFκBデコイの投与は、障害後2週間における新生内膜の形成を有意に抑制していた。更に、そのメカニズムを検討した結果、1) NFκBデコイ投与により接着因子ICAM及びVCAMの発現低下、2) 血管内へのマクロファージ及びTリンパ球の浸潤抑制、3) アポトーシス誘導を起こすがん抑制遺伝子p53の平滑筋細胞における活性化、4) 平滑筋細胞におけるアポトーシス細胞の有意な増加、が確認された。

D、考察

デコイによるNFκB活性化抑制は、接着因子発現亢進による血球系成分の浸潤抑制とがん抑制遺伝子p53の発現増加による平滑筋細胞の増殖抑制をもたらす、血管拡張

術後再狭窄の予防法として重要であることが明らかになった。本研究で示された再狭窄の遺伝子治療は、安全性が高く臨床応用に有用であると考えられる。現在、ブタ冠動脈バルーン障害モデルで、NFκBデコイの有用性を検討しており、炎症反応抑制による再狭窄治療は新しい治療戦略として有用であると考えられる。

E、結論

NFκBデコイ導入はバルーン障害後再狭窄抑制をもたらす、動脈硬化の新しい治療戦略として重要であることが明らかになった。

F、研究発表

1、論文発表

1) Matsushita H, Morishita R, Aoki M, Tomita N, Taniyama Y, Nakagami H, Shimozato T, Higaki J, Kaneda Y, Ogihara T. Transfection of antisense p53 tumor suppressor gene oligodeoxynucleotides into rat carotid artery resulted in abnormal growth of vascular smooth muscle cells. *Circulation* (in press)

2) Hayashi S, Morishita R, Nakamura S, Yamamoto K, Moriguchi A, Nagano T, Taizi M, Noguchi H, Matsumoto K, Nakamura T, Higaki J, Ogihara T. Potential role of hepatocyte growth factor, a novel angiogenic growth factor, in peripheral arterial disease: down-regulation of HGF in response to hypoxia in vascular cells. *Circulation* 1999;100:II301-II308.

G、知的所有権の取得情況

1. 特許取得

森下竜一他。NFκBに起因する疾患の治療及び予防剤（特許平7-285504：WO96/35430）

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

糸球体再生を目指した糸球体上皮細胞の発生系譜の検討

分担研究者 長田道夫 筑波大学臨床医学系病理部

研究要旨

糸球体上皮細胞が再生不能な終末分化細胞であるために糸球体は再生しない。本年度は糸球体上皮細胞の細胞周期停止に関わる因子の発現を糸球体形成期、後腎培養系で検討した結果、cyclin kinase inhibitor、ことに p27 が細胞周期停止に関与することが明らかになった。さらに細胞周期停止と平行して機能形質を獲得することが判明した。硬化糸球体では糸球体上皮細胞は減少し、代わって正常な状態では糸球体に存在しないポーマン囊上皮細胞が増殖することがわかった。糸球体再生には分化形質を有し再生可能な糸球体上皮細胞を障害糸球体に誘導し、糸球体発生機構を再現することが必要と考え、細胞周期因子と糸球体上皮細胞分化規定因子の interaction について現在 immortalized podocyte cell line, hybrid promoter を導入した糸球体上皮細胞が発光する GFP transgenic mice を用いて検討している。

A. 研究目的

糸球体が再生しないことが慢性腎不全の原因である。糸球体再生を阻む主因は糸球体を構成する細胞のうち糸球体機能を司る糸球体上皮細胞が再生不能な細胞と運命づけられていることにある。硬化に陥った糸球体では糸球体上皮細胞は脱落・消失し、代わってポーマン囊上皮細胞の形質を有する細胞が硬化巣を被覆する。

糸球体上皮細胞は糸球体形態形成の過程において細胞周期を停止し、同時に分化形質を獲得する。この形質変換は糸球体形成に重要な毛細血管新生を促し、結果として糸球体内皮細胞、メサンギウム細胞の分化を介して糸球体の形成に大きく関わっていると推察されている。

本研究は、糸球体再生するために糸球体上皮細胞を生体内で再生可能な細胞に誘導することを目指している。それには、まず糸球体上皮細胞が分裂増殖できない機構を明らかにし、さらに分化形質発現に直接的に

関わる因子を同定する必要がある。

B. 研究方法

- 1) 糸球体形成過程における糸球体上皮細胞分化形質と細胞周期因子の発現をヒト胎児腎組織を用いて免疫組織化学的に検討する。
- 2) 胎児後腎培養系を用い、糸球体上皮細胞の分化過程における細胞周期抑制因子の蛋白発現について推移を検討する。
- 3) ヒト腎疾患での硬化糸球体における細胞周期因子の発現と細胞形質の関連を免疫組織化学的に検討する。

倫理面への配慮：ヒト腎組織は生検、剖検で得られたものである。剖検の承諾は無論得られているが、ともに研究に使用するというインフォームドコンセントは過去の症例であるために得ていない。器官培養に用いた胎児ラットは妊娠ラットをエーテル麻酔により安楽死させた後、開腹して採取した。胎児ラットはE14であるため麻酔は施さなかった。

C. 研究結果

1) 糸球体形成過程において糸球体上皮細胞は S-shaped body stage では cyclin A, cyclin B1 の発現に依存する細胞増殖活性が高いが、capillary-loop stage に入ると同時に細胞周期抑制因子である cyclin kinase inhibitor, p27, p57 を一斉に強発現し、逆に細胞増殖マーカーの発現はなくなる。さらに、細胞周期停止とともに特異的分化形質である podocalyxin, synaptopodin, CR1 を一斉に発現することが分かった。

2) 胎児後腎培養系では、in vivo と同様に糸球体上皮細胞は終末分化形質を発現することはすでに明らかにされている。Western blot では、糸球体上皮細胞の分化に伴って p27 の発現は増加したが、一方の p57 は反対に減少した。このことから、糸球体上皮細胞分化に平行してみられる細胞周期停止には p27 の役割が大きいものと思われる。

3) 糸球体硬化部位を被覆する細胞は糸球体上皮細胞形質陰性、p27, p57 陰性の細胞であり、同時に例外なく cytokeratin を発現することが明らかとなった。このことは、この細胞の origin はどうであれ、ボーマン嚢上皮細胞の形質を持つ細胞が硬化部位を覆い糸球体のリモデリングを阻んでいると考えられる。

D. 考案

糸球体上皮細胞の分化には細胞周期停止が重要な背景となる可能性が示唆され、それには cyclin kinase inhibitor, p27 が中心的役割を演じていると考えられる。しかし p27 によりどのように分化形質が発現するのか、その細胞内分子機構は不明である。本研究の目的は、硬化糸球体を機能糸球体に再生させることを目的としている。そのためには、糸球体上皮細胞とボーマン嚢上皮細胞の分化を分かち因子について今後検索し、硬化糸球体内で糸球体上皮細胞の分化を誘導することが必要と考える。現在、in vitro で糸球体上皮細胞の分化調節ができる cell line を用いて p27 と分化形質発現の調節機構について研究を行っている。

E. 結論

糸球体上皮細胞は p27 により終末分化細胞としての形質を獲得する可能性がある。糸球体発生機構を硬化糸球体に導入し、糸球体基の構築を再生させるためには p27 と細胞分化調節因子との interaction について分子レベルで解明する必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

1: Nagata M, Nakayama K, Terada Y, Hoshi S, Watanabe T: Cell cycle regulation and differentiation in the human podocyte lineage. *Am J Pathol* 1998; 153: 1511-1520

2: Nagata M, Hattori M, Hamano Y, Ito K, Saitoh K, Watanabe T: Origin and phenotypic features of hyperplastic epithelial cells in collapsing glomerulopathy *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 962-969

3: Nagata M, Shibata S, Shigeta M, Yu-Ming S, Watanabe T: Cyclin dependent kinase inhibitors; p27kip1 and p57kip2 expression during human podocyte differentiation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 [suppl 1]:48-51

4: Nitta K, Horita S, Honda K, Uchida K, Watanabe T, Nihei H, Nagata M: Glomerular expression of cell cycle regulatory proteins in human crescentic glomerulonephritis. *Virchows Archiv* 1999, 435 : 422-427

5: 長田道夫：腎の発生と分化 内科学 文光堂 1999, 1426-1429

6: 長田道夫、新田孝作：糸球体硬化進展への糸球体構成細胞の役割。内科 1999, 84:51-57

7: 長田道夫、根東義明：腎組織の修復と再生。日本内科学会雑誌 1999, 88:910-919

8: 長田道夫：糸球体上皮細胞の障害による糸球体硬化。腎と透析 2000, 48:75-85

2) 学会発表

1: Nagata M: Metanephric cell cycle control and glomerulosclerosis. 8th International workshop on developmental nephrology, Stockholm, 1998.

- 2: Nagata M, Shu Y, Shibata S, Hattori M, Ito M, Watanabe T: Expression of cell cycle inhibitor in hyperplastic epithelial pathology in focal segmental glomerulosclerosis. 31st American Society of Nephrology 1998.
- 3: 長田道夫：腎臓の発生障害の病理 東京腎フォーラム 1999
- 4: 長田道夫、渡辺照男：糸球体の瘢痕と修復に関わる上皮細胞の動態 腎生検セミナー 第 29 回日本腎臓病学会東部学術会議 1999
- 5: Nagata M, Okabe M, Watanabe T: Differentiation Dependent Transgene Activation in Glomerular Podocytes of GFP Transgenic Mice with Hybrid Promoter. 32nd American Society of Nephrology 1999.
- 6: Barisoni, L, Mokrzycki M, Sablay L, Nagata M, Yamase H, Kriz W, Mundel P: Dysregulated Podocyte Cell Cycle in Collapsing glomerulopathies. 32nd American Society of Nephrology 1999.

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

Spinocerebellar ataxia type7 遺伝子異常と臨床像

分担研究者 津田 丈秀 東北大学医学部神経内科

研究要旨：日本人 Spinocerebellar ataxia (SCA) type7 の CAG リピート数の異なる異常遺伝子の臨床像に及ぼす影響の違いについて検討した。48/10 CAG repeats の例では眼症状を初発とし、後に小脳症状が加わった。一方、47/10 repeats の例では小脳症状の後に眼症状が加わり初発症状の違いを認めた。脳糖代謝をみると 48/10 repeats の例では両側前頭葉から頭頂 - 側頭葉、脳幹及び小脳の広範な領域において ^{18}F -FDG の取り込み低下を認めた。47/10 repeats の例では両側側頭葉下部、脳幹及び小脳において ^{18}F -FDG の取り込み低下を認め脳機能障害の違いを認めた。この結果は異常遺伝子の病態発現に与える影響を考慮する上で注目に値する。

A. 研究目的

SCA7 は黄斑・網膜変性を特徴とし、CAG repeat の異常伸長を原因とする常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症である。これまで、臨床及び遺伝子学的特徴は日本人を除く幾つかの人種で報告されている。欧米の報告によると、CAG 49 repeat 以上の例では眼症状を初発とし、その後小脳症状を含む多彩な神経症状が加わる傾向があるとされる。一方、それ以下の repeat 数の例では小脳症状初発後に眼症状が加わり臨床所見もさほど多岐には及ばないとの報告である。しかし、日本人 SCA7 発症は稀なため脳機能を含めた臨床像と病的遺伝子の病態発現に及ぼす影響を検討した報告はない。そこで、我々は、脳糖代謝をはじめとする臨床像と遺伝子異常を日本人 SCA7 において検討し遺伝性脊髄小脳変性症病態究明の試みをおこなった。

B. 研究方法

東北地方における日本人常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症発端者 177 例を本人同意のうえ遺伝子検索を施行した。同検索例のうち 2 家系の発端者の chr.3p12-13 に CAG 異常伸長を認め SCA type7 と同定した。各発端者は 27 歳男性(症例 1)及び 46 歳女性(症例 2)であり CAG repeat 数と臨床像比較のため、これらの症例において ^{18}F -FDG PET study (model SET-2400W scanner)を施行した。

C. 研究結果

症例 1 の CAG repeat は 47/10 で heterozygous type であった。20 歳時小脳症状・歩行時のふらつきを初発とし 4 年後視力障害が加わった。症例 2 の CAG repeat は 48/10 で同様に heterozygous type であった。28 歳時の視力障害から始まり 10 年後小脳症状・歩行時のふらつきが加わった。症例 1 の PET study では、両側側頭葉下部、脳幹及び小脳において ^{18}F -FDG 取り込み低下を認めた。症例 2 では両側前頭葉から頭頂 - 側頭葉、脳幹及び小脳にかけ広範な ^{18}F -FDG 取り込み低下を認めた。

D,E. 考察・結論

今回の結果は、CAG repeat 数が大きい例程脳障害は多岐に及び症状も複雑化する可能性のあること、また、repeat 数の違いにより初発症状は日本人でも異なる可能性のあることを示唆する。この結果は異常遺伝子が病態発現に与える影響を考慮する上で注目に値する。今後は、異常遺伝子のおよぼす病的作用メカニズムの詳細を究明する目的で両発端者の cDNA を COS-cell 及び retinoblastoma Y-79 等にトランスフェクトし、病的 ataxin7 の毒性の解析が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) H. Shimizu, T. Tsuda, Y. Shiga, K. Miyazawa,
Y. Onodera, M. Matsuzaki, I. Nakashima,
K. Furukawa, M. Aoki, H. Kato, T. Yamazaki and
Y. Itoyama: Therapeutic efficacy of transcranial
magnetic stimulation for hereditary spinocerebellar
degeneration . Tohoku J. Exp. Med. 1999
189: 203-211

2) T. Katayama, K. Imaizumi, N. Sato, K. Miyoshi,
T. Kudo, J. Hitomi, T. Morihara, T. Yoneda,
F. Gomi, Y. Mori, Y. Nakano, J. Takeda, T. Tsuda,
Y. Itoyama, O. Murayama, A. Takashima
P.St George-Hyslop, M. Takeda and
M .Tohyama: Presenilin-1 mutations downregulate
the signalling pathway of the unfolded-protein
response. Nature Cell Biology 1999 1: 479-485