

201024178A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

アイカルディ-ゴーティエ症候群等の
ビオプテリン代謝異常を伴う疾患の診断方法確立
および治療法開発のための横断的研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

平成 23 年 (2011 年) 3 月

研究代表者 一瀬 宏

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

アイカルディ-ゴーティエ症候群等の
ビオプテリン代謝異常を伴う疾患の診断方法確立
および治療法開発のための横断的研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

平成 23 年 (2011 年) 3 月

研究代表者 一瀬 宏

アイカルディ・ゴーティエ症候群等のビオプテリン代謝異常を伴う疾患の
診断方法確立および治療法開発のための横断的研究班

| 区 分 | 氏 名 | 所 属 等 | 職 名 |
|-----------|-------|--|--------|
| 研 究 代 表 者 | 一瀬 宏 | 東京工業大学大学院生命理工学研究科 | 教授 |
| 研 究 分 担 者 | 長谷川一子 | 独立行政法人国立病院機構相模原病院・神経内科 | 神経内科医長 |
| | 豊島 至 | 秋田大学医学部・神経内科 | 教授 |
| | 小幡 文弥 | 北里大学医療衛生学部・分子遺伝学免疫学 | 教授 |
| | 高田 昌彦 | 京都大学霊長類研究所・分子生理研究部門 | 教授 |
| | 南部 篤 | 生理学研究所・生体システム研究部門 | 教授 |
| | 一瀬 千穂 | 藤田保健衛生大学医学部・薬理学 | 准教授 |
| 研 究 協 力 者 | 新宅治夫 | 大阪市立大学大学院医学研究科・発達小児医学 | 教授 |
| | 瀬川昌也 | 瀬川小児神経学クリニック | 院長 |
| | 徳岡宏文 | 東京工業大学大学院生命理工学研究科 | 助教 |
| | 知見聡美 | 生理学研究所・生体システム研究部門 | 助教 |
| | 佐野宏美 | 生理学研究所・生体システム研究部門 | 助教 |
| | 太田悦朗 | 北里大学医療衛生学部・免疫学 | 助教 |
| 事 務 局 | 一瀬 宏 | 東京工業大学大学院生命理工学研究科 分子生命科学専攻 〒226-8501 神奈川県横浜市緑区長津田町4259-B7 TEL: 045-924-5822 FAX: 045-924-5807 e-mail: hichinos@bio.titech.ac.jp | |
| 経理事務担当者 | 大木 英夫 | 東京工業大学すずかけ台地区事務部会計課 経理グループ TEL: 045-924-5913 FAX: 045-924-5970 e-mail: suz.kei@jim.titech.ac.jp | |

目 次

I. 総括研究報告

| | |
|---|----|
| アイカルディ-ゴーティエ症候群等のビオプテリン代謝異常を伴う 疾患の診断方法確立および治療法開発のための横断的研究..... | 1 |
| 一瀬 宏 (東京工業大学大学院生命理工学研究科) | |
| (資料1)平成22年度 班会議プログラム | 13 |
| (資料2)3班合同公開シンポジウムプログラム | 15 |

II. 分担研究報告

| | |
|---|----|
| 1. Aicardi-Goutières syndrome の疫学—二次調査 長谷川 一子 | 19 |
| 2. アンケート調査から明らかになった瀬川病症例の検討 豊島 至 | 23 |
| (資料3)二次調査 調査票..... | 26 |
| 3. ヒト末梢血細胞におけるAicardi-Goutières Syndrom関連遺伝子の 発現解析 小幡 文弥 | 32 |
| 4. アイカルディ-ゴーティエ症候群等のビオプテリン代謝異常を伴う 疾患の診断方法確立および治療法開発のための横断的研究 南部 篤 | 36 |
| 5. アイカルディ-ゴーティエ症候群等のビオプテリン代謝異常を伴う ・疾患の診断方法確立および治療法開発のための横断的研究 高田 昌彦 | 42 |
| 6. ビオプテリン代謝異常マウスの解析 一瀬 千穂 | 46 |

| | |
|--------------------------|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表..... | 51 |
|--------------------------|----|

| | |
|----------------------|----|
| IV. 研究成果の刊行物・別刷..... | 53 |
|----------------------|----|

[I] 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難病疾患克服研究事業）

総括研究報告

アイカルディ-ゴーティエ症候群等のビオプテリン代謝異常を伴う 疾患の診断方法確立および治療法開発のための横断的研究

研究代表者 一瀬 宏 東京工業大学大学院生命理工学研究科

研究要旨

アイカルディ-ゴーティエ症候群 (Aicardi-Goutières syndrome; AGS)および瀬川病に関する二次調査を行い、患者病態の解析と遺伝子検査希望の有無について調査した。瀬川病については、今回回答の寄せられた23症例について、遺伝子変異の有無と臨床像との相関について比較検討したが、遺伝子変異の有無による臨床像の差は認められなかった。今回臨床的に瀬川病と診断された患者の約半数で、遺伝子変異が同定されていないことがわかった。瀬川病発症機構の解明のために、ビオプテリン欠乏モデルマウスを用いた電気生理学的解析、および、生後発達期の脳における変化を解析した。さらに、パーキンソン病におけるビオプテリン代謝の変化について、サルを使った予備実験と PARK8 患者の CSF における解析を行った。CSF 中ビオプテリン代謝の解析は、ドーパミンニューロン変性の進行度や、鑑別診断の指標として有用であることが示された。

分担研究者

長谷川一子
独立行政法人国立病院機構相模原病院
神経内科医長
豊島 至
秋田大学医学部神経内科 教授
小幡 文弥
北里大学医療衛生学部 教授
南部 篤
自然科学研究機構生理学研究所 教授
高田 昌彦
京都大学霊長類研究所 教授
一瀬 千穂
藤田保健衛生大学医学部 准教授

A. 研究目的

ビオプテリンは、生体内では生理活性を示すテトラヒドロビオプテリン (BH4) の形で多彩な働きを担っている。古くから明らかになっている機能は、芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素としての働きである。フェニルアラニン水酸化酵素、チロシン水酸化酵素、および、トリプトファン水酸化酵素の3つの芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素として、フェニルアラニンの主要代謝経路であるチロシンへの代謝、神経伝達

物質やホルモンであるカテコールアミン（ドーパミン・ノルアドレナリン・アドレナリン）の生合成、セロトニンやメラトニンの生合成に関わっている。1989年にBH4が一酸化窒素合成酵素（NOS）の補酵素であることが明らかにされ、一酸化窒素の生合成にもBH4が必須であることが明らかとなった。一酸化窒素は、血管内皮弛緩因子として血管張力や血流を調節しているだけでなく、白血球の遊走や血小板凝集、さらに、チトクロームCオキシダーゼを阻害することによりミトコンドリアの酸素消費にも関与している。また、細胞性免疫にも重要な働きをしていることが知られている。また、近年では痛覚感受性とBH4量が関係していることも報告されている[Tegeder et al. *Nature Medicine*, 2006]。

脳萎縮、大脳基底核の石灰化、脳脊髄リンパ球の異常増殖が認められるアイカルディ・ゴートイエ症候群（Aicardi-Goutières syndrome; AGS）患者で、脳脊髄液中のネオプテリン・ビオプテリンが異常高値を示し、葉酸が低下していることが見出されており[Blau et al. *Neurology*, 2003]、AGS患者における神経症状の発現と関連することが示唆されている。

AGSの原因は長い間不明であったが、2006年以降5つの原因遺伝子が次々と明らかにされてきた。AGS1 locus (3p21)の原因遺伝子としてTREX1が、またAGS2 (13q14), AGS3 (11q13), AGS4 (19p13) 各 locus の原因遺伝子として、それぞれRNASEH2B,

RNASEH2C, RNASEH2A が、AGS5(20q11)にはSAMHD1が同定された。TREX1分子は一本鎖DNAを分解する3'→5'exonucleaseである。またRNASEH2A, 2B, 2C分子は3量体を形成し、RNA:DNA二重鎖のRNAを分解するribonucleaseである。このように、多くの原因遺伝子が細胞内の核酸分解に関わる酵素をコードしていたことから、本来はウイルス核酸の除去のために用意された免疫防御機構が、核酸の分解不全により発動してしまうことがAGSの発症機構として考えられる。AGSは稀な遺伝病であるが、発症の分子機構の解明はウイルス感染に対する免疫防御機構や、全身性エリテマトーデス（SLE）などの自己免疫疾患の発症機構の解明につながることで期待されており重要な研究ターゲットとなっている。

ドーパ反応性ジストニア（瀬川病）は、BH4生合成第一段階の酵素であるGTPシクロヒドロラーゼIのヘテロな遺伝子変異により発症する優性遺伝性疾患である。本疾患はBH4合成酵素の完全欠損ではなく、部分欠損により発症するところに特徴がある。本疾患の解析から、BH4代謝がジストニア・パーキンソニズムと深いかわりをもつことが明らかとなった。

本研究班においてはBH4代謝異常を伴う上記疾患を主たる対象として、本邦における患者数や病態・治療の実態を明らかにし、診断指針・診断法の確立と新しい治療法を開発することを目的とする。AGSについてはこれまでに我が国での症例報告がほ

とんどない状況であったため、暫定的な診断基準を定め、全国的なアンケート調査から病態の把握を目指している。瀬川病については、国内に100名超の患者がいることが推定されるため、これらの患者の病態を精査して、より精度の高い診断基準、診断法を確立することを目的としている。さらに、モデル動物を用いた解析からジストニア発症機序の解明と新規治療法の確立を目指している。

B. 研究方法

臨床実態調査に関しては、豊島分担研究者と長谷川分担研究者が中心となり、一次調査で症例ありとするものに二次調査用紙を送付して得られた回答を集計し解析した。

AGS 遺伝子解析については、小幡分担研究者が種々の培養細胞を用いて検討した。

瀬川病の発症機構の解析については、BH4 生合成第二段階のピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素 (Pts) のノックアウトマウスにノルアドレナリンニューロンでPTSを発現させて成獣まで生存させることができるようになったマウス DPS-Pts⁺ (南部分担研究者と一瀬千穂分担研究者)、および、BH4 生合成第三段階を司るセピアプテリン還元酵素 (Spr) のノックアウトマウス (一瀬) を用いた。

パーキンソン病とBH4代謝の関連について検討するため、パーキンソン病発症神経毒であるMPTPをニホンザルに投与して脳脊髄液および死後脳の解析を、高田分担

研究者と一瀬が共同して行った。

(倫理面への配慮)

研究を行うにあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針、および、疫学研究に関する倫理指針を遵守し、本研究に関する倫理審査を受審し承認を得たのちに行った。

動物実験の実施にあたっては、動物実験等の実施に関する基本指針に則り、各研究者の所属する研究機関に動物実験計画書を提出し承認を得たのち実験を行った。実験にあたっては、動物に不当な苦痛を与えることがないように、日本学術会議制定の「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」に則って行った。

C. 研究結果、および、D. 考察

AGSの疫学

長谷川分担研究者と豊島分担研究者が協力して、昨年度に行った一次調査の結果を基に、AGSや小児の脳内石灰化を呈する症例の経験ありとの回答があった医療機関に、二次調査としてAGSの臨床情報、遺伝子診断の希望の有無などについての調査を行った。

371通の調査依頼に対し60通の回答があり、AGSの4症例、小児期での脳内石灰化の14例、TORCH症候群の22例を確認した。これらの中で、脳内石灰化の2症例、および、TORCH症候群8症例についてはAGSの可能性が高いと思われた。今後引き続きこれらの症例について、遺伝子検査の希望に基づ

き、順次遺伝子検査を実施していく。

今回の調査は小児神経専門医と神経内科専門施設を対象としたため、小児膠原病などで受診しているAGS症例については抽出することができていないと思われるので、今後調査対象を広げることも必要と考えられた。

瀬川病症例についての検討

アンケート二次調査から明らかとなった23症例について、豊島分担研究者が中心となり診断基準の検討を行った。

23例の瀬川病症例のうち、11症例でBH4生合成第一酵素であるGTPシクロヒドロラーゼIの変異が見出された。遺伝子変異の有無と、男女比、発症年齢、および、症状の違いについて比較検討した。男女比は全体で男：女=8：17、このうち、遺伝子変異陽性例では男：女=2：9と、遺伝子変異陽性例で女性の比率が高い傾向を示した。発症年齢では、両者に違いは認められなかった。症状に関して、下肢ジストニアから始まり歩行障害をきたす、尖足がある、内反尖足がある、日内変動がある、睡眠によって改善する、固縮がある、振戦がある、レボドパにより著明に改善するなどの項目について調査したところ、遺伝子変異の有無により症状の際立った差異は認められなかった。

今回の解析結果は、現在の瀬川病診断基準がおおむね妥当であることを示唆した。しかし、臨床的に瀬川病と考えられる症例の中で遺伝子変異の見出される割合は約半

数に過ぎないことがわかった。今後、遺伝子変異が見出されない症例での発症機序の解析が必要であると考えられる。

AGS原因遺伝子の発現解析

これまでにAGS原因遺伝子として5つの遺伝子が報告されている。また、それぞれの遺伝子が複数のエキソンに分かれてコードされているため全てのエキソンを解析する場合には40を超えるエキソンの解析が必要となる。患者末梢血に存在するT細胞、B細胞でAGS原因遺伝子が発現している場合には、これらの細胞からRNAを単離することにより、RNAレベルでの変異解析および発現量の解析が可能となる。そこで、小幡分担研究者らが、ヒト末梢血においてAGS原因遺伝子が発現しているかについて検討した。その結果、健常者から分離したT細胞、B細胞、マクロファージのそれぞれにおいて発現量に差はあるものの全ての原因遺伝子の発現を認めることができた。また、ヒト由来のB細胞株においてもRT-PCRにより5つの遺伝子の発現が確認できた。これらの結果より、AGS原因遺伝子の解析が、末梢血から単離したRNAや、EBウイルスにより不死化したB細胞株においても可能であることを示した。

瀬川病発症機構の電気生理学的解析

南部班員は、覚醒下でマウス脳内の電気活動記録を行う方法を確立している。一瀬千穂分担研究者らが樹立したビオプテリン

欠乏を示し、四肢協調運動の障害を示す瀬川病モデルマウスを生理学研究所に移送し、クリーニング後に神経活動の記録を行った。大脳基底核の中の淡蒼球外節に記録用電極を刺入し、野生型マウスとモデルマウスの神経活動を比較検討した。その結果、モデルマウスでは発射頻度は変わらないもののバースト発射を示し、大脳皮質刺激で惹起される速い興奮・抑制・遅い興奮の3相性の応答のうち、抑制と遅い興奮が増強されていることが明らかとなった。これらの変化は、線条体におけるドーパミン欠乏を来していることに起因すると考えられた。今後さらに大脳基底核の他の部位でも神経活動を記録することから、パーキンソニズムとジストニアの発症機構の違いへと研究が発展していくことが期待される。

パーキンソン病における BH4 代謝変化の解析

BH4 は酸化されやすい化合物であり、細胞内で生じる酸化ストレスの亢進により酸化されてジヒドロbiopterin (BH2) に酸化される。パーキンソン病の発症機構はまだ明らかとなっていないが、酸化ストレスとミトコンドリアの機能障害は、パーキンソン病発症の有力な候補である。

高田分担研究者と一瀬は共同して、パーキンソン病発症神経毒である MPTP をニホンザルに投与して、脳脊髄液中のbiopterin関連化合物、および、ドーパミン代謝物の変化を経時的に解析することにより、

パーキンソン病発症過程における BH4 代謝の変化を解析した。

MPTP を週に1回 0.4 mg/kg ずつ静脈内投与することにより、サルは徐々にパーキンソン症状を発現した。脳脊髄液中の HVA 量は、MPTP 投与直後から減少し始めたのに対し、脳脊髄液中 BH4 量は HVA 減少より遅れる傾向がみられた。これらの濃度変化は、運動症状が発現するタイミングよりも先に起こっており、パーキンソン病発症過程において BH4 代謝の変化を解析することは意義があることが示唆された。本研究は、さらに脳脊髄液の採取間隔や麻酔方法などの測定条件を検討し、例数を増やして検討していき、ドーパミン神経細胞死とbiopterin代謝の相互関係を解明していくことを計画している。

また、長谷川分担研究者と一瀬は共同して、遺伝性パーキンソン病 PARK8 患者の脳脊髄液におけるbiopterin代謝の変化を解析した。

孤発性パーキンソン病患者 (sPD) と PARK8 患者の脳脊髄液 (CSF) 中の BH4 量を比較したところ、sPD 患者では CSF 中 BH4 が正常の約 40% に低下していたが、PARK8 患者では BH4 の低下は sPD 患者より有意に高い値を示した。CSF 中biopterinの約 8 割は黒質線条体系ドーパミンニューロンに由来していると考えられており、sPD 患者での BH4 量の低下はパーキンソン病による黒質線条体系ドーパミンニューロンの変性を示す結果と考えられる。これに

対して PARK8 患者で BH4 量が sPD 患者より低下していない結果は、PARK8 では sPD 患者よりドーパミンニューロンの変性が少ないこと、PARK8 ではドーパミンニューロンの変性の前にドーパミンニューロンの機能障害が生じていることを示唆した。

PARK8 患者と同じ遺伝子変異を有しながら未発症の二人の遺伝子キャリアの CSF 中ホモバニリン酸 (HVA) 量は正常より低い値を示したが、ビオプテリン量は正常であった。このことは、神経変性以前からドーパミンニューロンの機能低下が起きていることを支持する結果と考えられる。

以上の結果は、J Neural Transm の掲載論文として受理された (発表論文 2)。

ビオプテリン部分欠乏によるモノアミンニューロンの生後発達への影響

瀬川病発症機構の解明や、精神神経疾患と BH4 代謝変化との関連を明らかにするために、BH4 部分欠乏がモノアミンニューロンの生後発達に与える影響を解析することは重要である。一瀬千穂分担研究者は、BH4 が野生型の約 3 割に減少しながらも成獣まで成長することができる DPS-Pts^{+/+} マウスを用いて、BH4 部分欠乏が生後脳の発達に及ぼす影響を解析した。

野生型新生仔マウス (P0) の脳内ビオプテリン量は 6.4 ± 0.6 pmol/mgprotein であったが、生後 7 日 (P7) から 28 日にかけて P0 の約半分に減少していった。これに対して、ドーパミン量は P0 で 4.1 ± 0.7 pmol/mg

protein であったが、P21 には P0 の約 5 倍となる 21 ± 0.2 pmol/mg protein を示し、生後発達に伴う顕著な増加が認められた。ドーパミン合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素のタンパク質量もほぼドーパミン量と並行して増加した。これに対し、ビオプテリン欠乏を示す DPS-Pts^{+/+} マウス (野生型の約 30%) では、P0 ではドーパミン量やチロシン水酸化酵素タンパク質量に野生型と有意な差がみられないものの、野生型のような生後発達に伴うドーパミン量やチロシン水酸化酵素タンパク質量の増加が起こらず、P7, P14, P21 と成長につれて野生型との差が顕著になっていった。

これらの結果は、生後発達期に脳で BH4 が不足すると、ドーパミン量やチロシン水酸化酵素タンパク質量に重大な影響を与えることを示唆した。BH4 の生後発達期における役割を考えるうえで興味深い知見である。

DPS-Pts^{+/+} マウスと同様に、一瀬らは Spr-KO マウスにおいても生後発達に伴う変化を解析した。Spr-KO マウスでは、BH4 量は野生型の約 25% と DPS-Pts^{+/+} と同程度であるが、生後 3 週目頃までしか生存できない。P0 から P21 までのドーパミンやチロシン水酸化酵素タンパク質量の変化は、DPS-Pts^{+/+} マウスと同様であった。さらに、免疫組織化学的手法を用いて、線条体におけるチロシン水酸化酵素抗体陽性シグナルの生後発達に伴う変化を解析した。その結果、野生型と比較して線条体でのチロシン

水酸化酵素タンパク質が増加していかないことが組織化学的に示された。以上の結果は、*J Biol Chem* の論文として発表した（発表論文 1）。

E. 結論

AGS および瀬川病に関する二次調査を行った。AGS の可能性が高いと思われる症例を含め、10 例内外の AGS 患者の存在を確認した。瀬川病については、今回回答の寄せられた 23 症例について、遺伝子変異の有無と臨床像との相関について比較検討したが、遺伝子変異の有無による臨床像の差はほとんど認められなかった。また、今回臨床的に瀬川病と診断された患者の約半数で、遺伝子変異を同定できていないことを示し、遺伝子変異が見出されない原因の解明が必要と考えられた。瀬川病発症機構の解明のために、モデルマウスを用いて電気生理学的解析、および、生後発達期のビオプテリン欠乏が及ぼす影響の生化学的解析を行った。パーキンソン病におけるビオプテリン代謝の変化について、サルを使った予備実験と PARK8 患者の CSF における解析を行った。CSF 中ビオプテリン代謝の解析は、ドーパミンニューロン変性のマーカーとして有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Daigo Homma, Chiho Sumi-Ichinose, Hirofumi Tokuoka, Kazuhisa Ikemoto, Yakahide Nomura, Kazunao Kondo, Setsuko Katoh and Hiroshi Ichinose. (2011) Partial Bioppterin Deficiency Disturbs Postnatal Development of the Dopaminergic System in the Brain, *J Biol Chem*, 286, 1445-1452.
2. Shoko Koshiha, Hirofumi Tokuoka, Teruo Yokoyama, Emiko Horiuchi, Hiroshi Ichinose, Kazuko Hasegawa: Bioppterin levels in the cerebrospinal fluid of patients with PARK8 (I2020T), *J Neural Transm* (in press).
3. Kubo M, Kamiya Y, Nagashima R, Maekawa T, Eshima K, Ohta E, Obata F. (2010) LRRK2 is expressed in B-2 but not in B-1 B cells, and downregulated by cellular activation. *J Neuroimmunol* 229(1-2): 123-128.
4. Maekawa T, Kubo M, Yokoyama I, Ohta E, Obata F. (2010) Age-dependent and cell-population-restricted LRRK2 expression in normal mouse spleen. *Biochem Biophys Res Commun*, 392(3):431-435.
5. Ohta E, Kubo M, Obata F. (2010) Prevention of intracellular degradation of I2020T mutant LRRK2 restores its protectivity against apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 391(1):242-247.

6. Hashimoto M, Takahara D, Hirata Y, Inoue KI, Miyachi S, Nambu A, Tanji J, Takada M, Hoshi E (2010) Motor and non-motor projections from the cerebellum to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor cortex in macaques. *Eur J Neurosci* 31: 1402-1413
7. Saga Y, Hirata Y, Takahara D, Inoue K, Miyachi S, Nambu A, Tanji J, Takada M, Hoshi E (2011) Origins of multisynaptic projections from the basal ganglia to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor area in macaques. *Eur J Neurosci* 33: 285-297
8. Nishibayashi H, Ogura M, Kakishita K, Tanaka S, Tachibana Y, Nambu A, Kita K, Itakura T (2011) Cortically evoked responses of human pallidal neurons recorded during stereotactic neurosurgery. *Mov Disord* (in press)
9. 南部 篤 (2011) 線条体における運動手続き記憶. *Clinical Neuroscience* 29: 172-176
10. 南部 篤 (2011) 臨床に役立つ大脳基底核の解剖と生理. *神経治療学* 28: 19-23
11. Chiho Sumi-Ichinose, Hiroshi Ichinose, Kazuhisa Ikemoto, Takahide Nomura, and Kazunao Kondo (2010) Regulation of dopaminergic neural transmission by tyrosine hydroxylase protein at nerve terminals. *J Pharmacol Sci* 114: 17 – 24.

2. 学会発表

1. 脳におけるテトラヒドロピオプテリンの生化学、一瀬宏 (2010)
日本プテリジン研究会、名古屋
2. ビオプテリンとドーパミン—線条体におけるドーパミンシグナルの調整機構一、一瀬宏 (2010)
第25回大脳基底核研究会、福島
3. Hirofumi Tokuoka, Shin-ichi Muramatsu, Hiroshi Ichinose, (2010) Compensatory regulation of dopamine content in the nigro-striatal dopaminergic projection Neuro 2010, (神戸)
4. Daigo Homma, Hirofumi Tokuoka, Setsuko Katoh, Hiroshi Ichinose, (2010) Alterations in the monoamines and the synthesizing enzymes in the postnatal developmental period of the brain of spr mice. Neuro 2010, (神戸)
5. Shoko Koshiba, Hirofumi Tokuoka, Teruo Yokoyama, Emiko Horiuchi, Kazuko Hasegawa, Hiroshi Ichinose (2010) Biopterin metabolism in the cerebrospinal fluid of patients with PARK8, 第83回日本生化学会、(神戸)
6. Nambu A (2010) Cortico-basal ganglia loop and movement disorders. 20th Annual Meeting, Society for the Neural Control of Movement (Naples, USA)
7. 南部 篤 (2010) 情報の表現から情報の流れへ. Motor Control 研究会(岡崎)
8. Nambu A (2010) Reduced pallidal output

- causes dystonia. 10th Triennial Meeting of the International Basal Ganglia Society (Long Branch, USA)
9. Iwamuro H, Saito N, Nambu A (2010) Organization of motor cortical and pallidal inputs to the pedunculo-pontine tegmental nucleus in monkeys. 10th Triennial Meeting of the International Basal Ganglia Society (Long Branch, USA)
 10. 南部 篤(2010) 臨床に役立つ大脳基底核の解剖と生理. 第28回日本神経治療学会 (横浜)
 11. 知見聡美、太田力、佐藤朝子、笹岡俊邦、勝木元也、黒川信、南部篤 (2010) 大脳基底核内情報伝達におけるドーパミンD1およびD2受容体の機能. 日本比較生理生化学会第32回大会(福岡)
 12. 佐野裕美、知見聡美、加藤成樹、小林和人、南部篤 (2010) 光遺伝学を利用した大脳基底核神経回路の調節機構の解明. 包括脳ネットワーク夏のワークショップ (札幌)
 13. 知見聡美、太田力、佐藤朝子、笹岡俊邦、勝木元也、黒川信、南部篤 (2010) 大脳基底核内情報伝達におけるドーパミンD1およびD2受容体の機能—遺伝子改変マウスにおける覚醒下神経活動の解析— 第25回日本大脳基底核研究会 (福島)
 14. 佐野裕美、村田美穂、南部篤 (2010) 中脳ドーパミンニューロンに対するゾニサミドの神経保護作用. 第25回日本大脳基底核研究会 (福島)
 15. 佐賀洋介、平田快洋、高原大輔、井上謙一、宮地重弘、南部篤、丹治順、高田昌彦、星英司 (2010) 大脳基底核と大脳皮質運動前野が形成するネットワークはパラレルループだけでは説明できない: 狂犬病ウイルスを使った経シナプストレーシング法による新知見. 第25回日本大脳基底核研究会 (福島)
 16. 佐藤澄人、知見聡美、藤井清孝、南部篤 (2010) サル辺縁皮質電気刺激に対する視床下核のニューロン応答. 第25回日本大脳基底核研究会 (福島)
 17. 知見聡美、Pullanipally Shashidharan、南部篤 (2010) 覚醒下モデルマウスの神経活動を記録し、ジストニアの病態を解明する. 名大・生理研合同シンポジウム (岡崎)
 18. Nambu A, Pathophysiology of dystonia: neural recording from a mouse model. (2010) Neuro 2010 (神戸)
 19. Kinoshita M, Kaneda K, Kasahara H, Hatanaka N, Matsui R, Chiken S, Isa K, Mizukami H, Ozawa K, Watanabe D, Nambu A, Isa T, (2010) Optogenetically induced suppression of neural activity in the macaque motor cortex. Neuro 2010 (神戸)
 20. Sano H, Murata M, Nambu A (2010)

- Zonisamide prevents cell death in mesencephalic dopaminergic neurons through BDNF signaling. Neuro 2010 (神戸)
21. Hoshi E, Saga Y, Takahara D, Hirata Y, Inoue K, Miyachi S, Nambu A, Tanji J, Takada M (2010) Multisynaptic inputs from the basal ganglia (BG) to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor cortex (PMd) in macaques. Neuro 2010 (神戸)
 22. Takara S, Hatanaka N, Takada M, Nambu A (2010) Movement-related activity of striatal interneurons receiving inputs from cortical motor areas in monkeys. Neuro 2010 (神戸)
 23. Chiken S, Ohta C, Sato A, Sasaoka T, Katsuki M, Kurokawa M, Nambu A (2010) Functional role of dopamine D1 receptors in information processing through the basal ganglia analyzed by neuronal recording from transgenic mice in awake state. Neuro 2010 (神戸)
 24. Takahara D, Hirata Y, Inoue K, Miyachi S, Nambu A, Takada M, Hoshi E (2010) Multisynaptic inputs from the ventral prefrontal cortex (PFv) to the dorsal premotor cortex (PMd) in macaques. Neuro 2010 (神戸)
 25. Nambu A (2010) Cortico-basal ganglia loop and movement disorders. The 7th Asia Pacific Symposium on Neural Regeneration (Seoul, Korea)
 26. 南部 篤 (2010) 大脳基底核による運動制御とその異常. 青雲会病院脳生理研修会 (始良、鹿児島)
 27. 南部 篤 (2010.10) 大脳基底核の解剖と生理 第7回、宮崎パーキンソン病懇話会 (宮崎)
 28. 南部 篤 (2010) 大脳皮質—大脳基底核ループとパーキンソン病. 第6回錐体外路フォーラム (下野、栃木)
 29. Nambu A (2010) Cortical inputs to the subthalamic nucleus. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology (神戸)
 30. 南部 篤 (2010.11) 大脳皮質—大脳基底 25 核ループと大脳基底核疾患. 第12回北里機能的脳神経外科研究会 (相模原)
 31. Kinoshita M, Kaneda K, Kasahara H, Hatanaka N, Matsui R, Chiken S, Isa K, Mizukami H, Ozawa K, Watanabe D, Nambu A, Isa T (2010) Optogenetically induced suppression of neural activity in the macaque primary motor cortex. 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience (San Diego, USA).
 32. Nambu A, Takara S, Hatanaka N (2010) Glutamatergic and GABAergic control of pallidal activity in behaving monkeys. 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience (San Diego, USA)
 33. Iwamuro H, Takakusaki K, Saito N,

- Nambu A (2010) Input organization to the pedunculopontine tegmental nucleus from the motor cortex and the basal ganglia in monkeys. 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience (San Diego, USA)
34. Takahara D, Inoue K, Hirata Y, Miyachi S, Nambu A, Takada M, Hoshi E (2010) Multisynaptic inputs from the temporal cortex to the dorsal premotor cortex in macaques. 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience (San Diego, USA)
35. Nambu A (2010) Reduced pallidal output causes dystonia. 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience (San Diego, USA)
36. Nambu A (2010) Dynamics of the basal ganglia in movement disorders. 5th Congress of FAONS (Lucknow, India)
37. Nambu A (2010) Cortico-basal ganglia loop and movement disorders. 41th NIPS/Sokendai International Symposium. New Frontiers in Brain Science: Towards Systematic Understanding of Human Beings (岡崎)
38. Hatanaka N, Takara S, Takada M, Nambu A (2010) GABAergic modulation of striatal neuron activity in behaving monkeys. 41th NIPS/Sokendai International Symposium. New Frontiers in Brain Science: Towards Systematic Understanding of Human Beings (岡崎)
39. Kouketsu D, Nambu A (2010) Neurophysiological mapping of motor-related areas in awake common marmoset. 41th NIPS/Sokendai International Symposium. New Frontiers in Brain Science: Towards Systematic Understanding of Human Beings (岡崎)
40. Sano H, Chiken S, Kobayashi K, Nambu A (2010) The physiological role of striatopallidal neurons on motor function. 41th NIPS/Sokendai International Symposium. New Frontiers in Brain Science: Towards Systematic Understanding of Human Beings (岡崎)
41. Takara S, Hatanaka N, Takada M, Nambu A (2010) Movement-related activity of striatal interneurons receiving inputs from cortical motor areas in monkeys. 41th NIPS/Sokendai International Symposium. New Frontiers in Brain Science: Towards Systematic Understanding of Human Beings (岡崎)
42. Kaneko N, Hatanaka N, Takara S, Takada M, Nambu A (2010) Glutamatergic and GABAergic modulation of monkey pallidal neuron activity in relation to motor task. 41th NIPS/Sokendai International Symposium. New Frontiers in Brain Science: Towards Systematic Understanding of Human Beings (岡崎)
43. Chiken S, Ohta C, Sato A, Sasaoka T, Katsuki M, Kurokawa M, Nambu A

(2010) Functional role of dopamine D1 and D2 receptors in information processing through the basal ganglia. 41th NIPS/Sokendai International Symposium. New Frontiers in Brain Science: Towards Systematic Understanding of Human Beings (岡崎)

44. 南部 篤 (2011.1) 大脳皮質 大脳基底核ループの機能と病態：今後の研究戦略. 生理学研究所研究会「行動制御における脳領域間の機能連関」(岡崎)
45. 南部 篤 (2011.2) モデルマウスから

神経活動を記録することによりジストニアの発症機構を解析する. シンポジウム「難病・希少疾患を理解し克服する」(東京)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

エカルディ - グティエール症候群等のビオプテリン代謝異常を伴う疾患の
診断方法確立および治療法開発のための横断的研究班会議

日時 : 平成 23 年 1 月 22 日 (土) 13:00~16:00
場所 : キャンパスイノベーションセンター東京
多目的室 4 (201) (東京都港区芝浦 3-3-6)
<http://www.cictokyo.jp/access.html>

プログラム

1. ビオプテリン生合成の調節機構について
一瀬 宏 (東京工業大学大学院生命理工学研究科)
2. 二次調査結果について—エカルディ - グティエール症候群 (AGS) 関連—
長谷川 一子 (国立病院機構相模原病院・神経内科)
3. 二次調査結果について—瀬川病関連—
豊島 至 (秋田大学医学部・医学教育センター)
4. ヒト末梢血における AGS 関連遺伝子の発現解析
小幡文弥、太田悦朗、阿部ひかり (北里大学・医療衛生学部・免疫学)
5. T R E X 1 異常症による AGS の 1 家系
西小森 隆太、平家俊男 (京都大学・大学院医学研究科・発達小児科学)
6. MPTP サルを用いたビオプテリン代謝とパーキンソン病に関する研究
高田 昌彦 (京都大学・霊長類研究所)
7. 覚醒下マウスモデルから神経活動を記録し、不随意運動のメカニズムを探る
南部 篤 (生理学研究所・生体システム研究部門)
8. ビオプテリン欠乏モデルマウスにおけるモノアミンニューロンの生後発達について
一瀬 千穂 (藤田保健衛生大学・医学部・薬理学)
9. 総合討論—ビオプテリン代謝異常を伴う疾患の病態解明のための今後の計画について
一瀬 宏 (東京工業大学大学院生命理工学研究科)

平成22年度「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業」
3班合同・公開シンポジウム
テーマ
『難病・希少疾患を理解し克服する』

【日時】 平成23年2月27日 午前11時～午後4時

【会場】 帝京大学講堂本部棟4階、第1会議室

住所：東京都板橋区加賀2丁目11-1、電話：03-3964-1211（代表）、内線1494
（小児科遺伝代謝研究室）、当日の連絡先：児玉浩子携帯090-9956-0772

【テーマ】 難病・希少疾患の理解と克服

- (1) Menkes病・occipital horn症候群の調査、診断と治療
- (2) 小児神経伝達物質病の診断と治療
- (3) エカルディ-グティエール症候群等のビオプテリン代謝異常を伴う疾患の診断と治療
- (4) 難病・希少疾患の家族からの要望

【対象疾患】

- (1) Menkes病・occipital horn症候群
- (2) 小児神経伝達物質病
- (3) エカルディ-グティエール症候群等のビオプテリン代謝異常を伴う疾患

【定員】 100名

【参加費】 無料（事前申し込みが必要です。下記宛てにFAXでお申し込み下さい。）

FAX: 03-3579-8212（帝京大学小児科：厚生労働省難治性疾患合同シンポジウム宛て）

【主催】

- ・ Menkes病・occipital horn症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発（研究代表 帝京大学 教授児玉浩子）
- ・ 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究（研究代表 大阪市立大学 教授新宅治夫）
- ・ Aicardi-Goutières症候群等のビオプテリン代謝異常を伴う疾患の診断方法確立および治療法開発のための横断的研究
（研究代表 東京工業大学 教授一瀬 宏）

アクセス 地図 (<http://www.teikyo-u.ac.jp/hospital/guidance/map/index.html>)



開場 11:00 開会の辞：児玉浩子（帝京大学医学部小児科教授）

第1部 児玉班：11:05～12:20 座長 児玉浩子（帝京大学医学部小児科教授）

①難治性疾患克服事業「Menkes病・occipital horn症候群の発症頻度、早期診断法、治療法開発」の意義

演者：児玉浩子（帝京大学医学部小児科）

②Menkes病・occipital horn症候群の実態調査報告

演者：藤澤千恵（帝京大学医学部小児科）

③Menkes病モデルマウスでの新規治療の検討報告

演者：Wattanaporn Bhadhprasit（帝京大学医学部小児科）

④Menkes病の新規治療の治療効果とmicroPETを用いた分子イメージングの研究

演者：武田泰輔（大阪市立大学医学部小児科学）

⑤Menkes病・occipital horn症候群の新規治療の効果・問題点

演者：小川英伸（帝京大学医学部小児科）

昼食：12:20～13:20

第2部 新宅班：13:20～14:20 座長 新宅 治夫（大阪市立大学医学部小児科学教授）

①難治性疾患克服研究事業における小児神経伝達物質病の戦略的意義

「世界に先駆けた日本発の革新的医薬品の創出を目指して」

演者：新宅 治夫（大阪市立大学医学部小児科学）

②瀬川病の病態におけるドーパミンとセロトニンの役割

「発達期における脳のプテリジン代謝の役割」

演者：瀬川 昌也（瀬川小児神経クリニック）

③ AADC欠損症の臨床症状

「先天性脳内ドーパミンとセロトニン欠乏による特異症状」

演者：加藤 光広（山形大学医学部小児科）

④ SSADH欠損症の臨床症状