

201128083A

厚生労働科学研究費補助金  
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

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一瀬 宏

平成 24 年 (2012 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金  
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

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一瀬 宏

平成 24 年（2012 年）3 月

## 研究班組織表

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	独立行政法人国立病院機構あきた病院・ 神経内科	副院長
	平家 俊男	京都大学大学院医学研究科・発達小児科 科学	教授
	南部 篤	自然科学研究機構生理学研究所・生体シ ステム研究部門	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
	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
	小幡 文弥	北里大学医療衛生学部・分子遺伝学免疫 学	教授
	西小森隆太	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	准教授
	知見 聡美	自然科学研究機構生理学研究所・生体シ ステム研究部門	助教
	佐野 宏美	自然科学研究機構生理学研究所・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
	徳岡 宏文	東京工業大学大学院生命理工学研究科	助教
	阿部 純也	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	大学院生

# 目次

I.	総括研究報告	
	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.....	3
	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23年度 班会議プログラム.....	10
	(資料2)3班合同公開シンポジウムプログラム.....	11
	(資料3)疾患概要：エカルディ-グティエール症候群.....	13
	(資料4)疾患概要：ドーパ反応性ジストニア.....	14
II.	分担研究報告	
	1. Aicardi-Goutières 症候群疫学二次調査結果：小児リウマチ専門医を対象 として	
	豊島 至、長谷川 一子.....	15
	2. 日本におけるAicardi-Goutières症候群の遺伝子解析	
	平家 俊男、西小森 隆太、阿部 純也.....	17
	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 の診断方法確立および治療法開発のための横断的研究	
	南部 篤.....	19
	4. 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	
	高田 昌彦.....	22
	5. Poly (I:C)投与による免疫刺激とテトラヒドロビオプテリン	
	一瀬 千穂.....	26
III.	研究成果の刊行に関する一覧表.....	29
IV.	研究成果の刊行物・別刷.....	31

# [ I ] 総括研究報告

## 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

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

エカルディ-グティエール症候群 (Aicardi-Goutières syndrome; AGS) およびドーパ反応性ジストニアの診断のための脳脊髄液のネオプテリン・ビオプテリンの分析、および、遺伝子解析の希望のあった患者に対して遺伝子解析を実施した。また、小児リウマチ学会に依頼して小児リウマチ学会評議員に AGS 症例の有無に対する調査を行い、新たな AGS 症例を 2 例見出した。ドーパ反応性ジストニア発症機構の解明のために、モデルマウスを用いた生化学的・電気生理学的解析を実施した。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、MPTP パーキンソンモデルサルを用いた実験、およびパーキンソン病患者の CSF を用いた解析を行った。これらの解析から、AGS およびドーパ反応性ジストニアにおけるビオプテリン代謝と発症機構の関わりについて理解を深め、新しい診断・治療法開発のための基盤を築いた。

### 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  
神経内科医長  
豊島 至  
独立行政法人国立病院機構あきた病院  
副院長  
平家 俊男  
京都大学大学院医学研究科発達小児科学  
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

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エカルディ-グティエール症候群 (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す。

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。また、2011 年 12 月に、*SAMHD1* 遺伝子産物の機能が

### A. 研究目的

デオキシヌクレオシド三リン酸を、デオキシヌクレオシドと無機リン酸に分解する加水分解酵素であることが明らかにされた [Goldstone et al. Nature, 2011]。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。

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]。

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、国内に推定 500 名前後の患者がいることが判明したため、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、これまでの小児神経専門医を対象としたサーベイから漏れていると考えられた小児リウマチ専門医を対象とした調査をアンケート法により実施した。

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ポ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<sup>+</sup>

(南部分担研究者と一瀬千穂分担研究者)、を用いた。

また、ドーパミンの生合成調節機構を解明するために、成獣マウスでチロシン水酸化酵素(TH)遺伝子を誘導的に破壊できる floxTH マウスを用いた。このマウスの黒質に DNA 組換え酵素 Cre を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV-Cre)を投与して、黒質線状体系ドーパミンニューロン特異的に TH 遺伝子を破壊した。

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. 研究結果および考察

### AGSの疫学

研究分担者の長谷川と豊島が中心となり、これまでに行った小児神経専門医および日本神経学会専門医を対象とした調査からもれていて、AGS症例を診察する可能性が高いと考えられる小児リウマチ専門医を対象とした調査を企画した。小児リウマチ学会に協力を依頼し、学会から24名の日本リウマチ学会評議員宛に発送してもらった。その結果、2症例の存在が確認された。1例は

既報であったが、もう一例は新たな症例だった。この症例については、患者DNAの提供を受けることができたので、遺伝子解析を京都大学で実施した。

### AGSの遺伝子解析

研究分担者の平家の研究室で、西小森、阿部らによりAGS症例についての遺伝子解析を実施した。これまでのアンケート調査などでAGS疑いと考えられた14家系33症例について遺伝子解析を行った結果、3症例で TREX1 のヘテロな変異、また、1症例で RNaseH2A 遺伝子のコンパウンドヘテロ遺伝子変異を同定した。TREX1変異が認められた家系では、いずれも重度の凍瘡所見がみられ、凍瘡発症とTREX1変異との密接な関連が示唆された。

### AGS発症機構の解析

研究分担者の一瀬千穂は、AGS病態を模倣するマウスモデルを検討するために、合成2本鎖RNAである Poly(I:C) の投与実験を行った。Poly(I:C)の投与24時間後、副腎や血管でビオプテリン増加傾向が認められた。脳内のビオプテリンは線条体で減少、大脳皮質で増加し一定の傾向は示さず、ニューロンとグリアを含めて複雑な代謝変化が起きていると考えられた。ビオプテリン量の変化に呼応して線状体のドーパミン量は低下した。今後、このマウスモデルを用いて細胞内核酸の増加により引き起こされる免疫応答・炎症反応の解析を行っていくことを計画している。

### ドーパ反応性ジストニア発症機構の解析

ドーパ反応性ジストニアでは、神経終末におけるドーパミンの生合成障害が発症原因であると言われているが、その詳細な機構については未だ明らかになっていない。研究代表者の一瀬は、神経終末でのドーパミンシグナルの調節機構を明らかにする目



的で、成獣マウスでTH遺伝子を破壊することにより神経回路網が完成した後にドーパミン合成を人為的に止めることができるfloxTHマウスを用いた解析を行った。

成獣マウス黒質片側にAAV-Creをマイクロインジェクション法により投与して、黒質線条体系ドーパミンニューロン特異的にTH遺伝子を破壊した。その後、2週、4週、8週と時間経過と共に線条体THタンパク質量とドーパミン量がどのように変化するか検討した。黒質でのTHタンパク質量はAAV-Cre投与後2週間で対照側の40%以下に減少したが、線条体THタンパク質量は2週後では対照側の80%程度存在し、ほとんど減少していなかった。その後、THタンパク質量は、4週、8週と時間が経過すると共に、黒質より遅れて徐々に低下していった。この結果は、神経終末におけるTHタンパク質量が、細胞体のある黒質と異なる調節を受けていることを示唆した。

また、線条体におけるドーパミン量は、THタンパク質量が対照側の約40%に減少した時点でも、対照側の約70%にまでしか減少しなかった。これらの結果は、神経終末でのドーパミン量は生合成量の変化を打ち消すような代償機構を持っていることを示した。

ドーパ反応性ジストニア患者の剖検脳では、線条体THタンパク質量の減少が報告されているが、発症していない段階では、THタンパク質量の減少があっても上記のような代償機構によりドーパミンの減少が抑制されている可能性がある。今後さらに、ドーパ反応性ジストニア患者におけるドーパミン代謝の変化の解析と、発症機構の解析を続けていく。

ビオプテリン代謝障害を有する遺伝子改変マウスは、ジストニア様肢位および四肢協調運動の障害を示す。研究分担者の南部は、大脳基底核のうち淡蒼球外

節・内節から覚醒下で神経活動の記録を行い、正常マウスと比較検討した。

正常マウスにおいては、淡蒼球外節・内節は50Hz前後の高頻度で、ランダムに発射している。また、大脳皮質を電気刺激すると、早い興奮・抑制・遅い興奮の3相性の応答が記録できる。一方、疾患モデルマウスにおいては、発射頻度は変わらないものの、バースト発射やポーズを示していた。また、大脳皮質刺激では、3相性の反応のうち、淡蒼球外節では抑制と遅い興奮が増強していたのに対し、淡蒼球内節では抑制の消失が見られた。

これらの結果は、ドーパミン欠乏に由来する直接路（線条体-淡蒼球内節路）の活動性減少と間接路（線条体-淡蒼球外節路）の活動性増強を反映していると考えられる。今後は、他の大脳基底核からも神経活動の記録を行い、本疾患がジストニア症状を示すメカニズムを明らかにしていく予定である。

#### パーキンソン病とビオプテリン代謝

研究分担者の高田らは、パーキンソン病の発症過程におけるビオプテリンおよびその代謝産物の量的変化を解析することにより、黒質ドーパミン細胞死とビオプテリン代謝の相互関係を明らかにすることを目的として、MPTP投与によって作製したパーキンソン病モデルザルから、運動障害の発現をモニターしつつ、経時的に脳脊髄液を採取し、ビオプテリン等の含有量とドーパミン細胞の変性・脱落の程度を調べた。

運動課題を訓練したニホンザルに静脈を介してMPTPを全身投与し、投与量に応じて経時的にPD様運動症状の増悪が観察された。生化学的解析の結果は以下のとおりであった。

(1) HVAおよび5-HIAAのモノアミン代謝産物の含有量は、MPTP投与開始直後

から徐々に低下した。

(2) BH4含有量の低下はHVA含有量の低下より遅れてみとめられ、運動症状の発現・亢進・とほぼパラレルに変化した。それに対して、BH2含有量の変化はほとんど認められなかった。

黒質ドーパミン細胞の変性・脱落はMPTP投与開始直後から起こると考えられるため、HVA含有量の低下はドーパミン細胞の変性・脱落によるドーパミン産生・放出の低下を意味している。したがって、本実験結果は、BH4含有量の低下がドーパミン細胞の変性・脱落の結果として引き起こされ、線条体におけるドーパミン含有量低下の原因ではないことを示唆した。このことは、黒質ドーパミン細胞の酸化ストレスの亢進により、還元型ビオプテリンであるBH4の酸化が進行した結果BH4含有量が低下した結果としてドーパミン生合成が低下する可能性を否定するものであった。

一方、CSF中のビオプテリン量が、黒質線条体系ドーパミンニューロンの変性の良い指標となることを支持した。今後、ヒトパーキンソン病患者や類縁疾患の患者でのCSF中ビオプテリン量の解析を行い、ドーパミンニューロンの変性度を示す指標としてビオプテリン量が有効であるかさらに検討していき、これらの疾患の進行度や鑑別診断の指標として、ビオプテリン測定の有効性について検証していく。

#### D. 結論

我々の研究により、AGSおよびドーパ反応性ジストニアに関して、新たな症例の発掘、遺伝子変異の同定、CSF診断マーカーとしてのビオプテリンの有用性について多くの知見を得ることができた。今後さらにこれらの知見を生かして、これらの疾患に対する有効な治療法の開発、診断方法の開発に結びつけていく必要がある。

#### E. 健康危険情報

特になし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Tokuoka H, Muramatsu S, Sumi-Ichinose C, Sakane H, Kojima M, Aso Y, Nomura T, Metzger D, Ichinose H (2011) Compensatory regulation of dopamine after ablation of the tyrosine hydroxylase gene in the nigrostriatal projection. *J Biol Chem*, 286, 43549-43558.
- 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* 26: 469-476
- Tachibana Y, Iwamuro H, Kita H, Takada M, Nambu A (2011) Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *Eur J Neurosci* 34: 1470-1484
- Takara S, Hatanaka N, Takada M, Nambu A (2011) Differential activity patterns of putaminal neurons with inputs from the primary motor cortex and supplementary motor area in behaving monkeys. *J Neurophysiol* 106: 1203-1217
- Yumoto N, Lu X, Henry TR, Miyachi S, Nambu A, Fukai T, Takada M (2011) A neural correlate of the processing of multi-second time intervals in primate prefrontal cortex. *PLoS ONE* 6(4): e19168
- Nambu A (2011) Somatotopic organization of the primate basal ganglia. *Front Neuroanat* 5: 26
- Nambu A, Chiken S, Shashidharan P, Nishibayashi H, Ogura M, Kakishita K, Tanaka S, Tachibana Y, Kita H, Itakura T

- (2011) Reduced pallidal output causes dystonia. *Front Syst Neurosci* 5: 89
- Nambu A (2012) GABA-B receptor: possible target for Parkinson's disease therapy. *Exp Neurol* 233: 121-122
- Saga M, 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.
- Yasuda T, Hayakawa H, Nihira T, Ren Y-R, Nagai M, Hattori N, Miyake K, Takada M, Shimada T, Mizuno Y, Mochizuki, H (2011) Parkin-mediated dopaminergic neuroprotection in an MPTP-minipump mouse model of Parkinson's disease. *J Neuropath Exp Neurol* 70:686-697.
- Masuda M, Miura M, Inoue R, Imanishi M, Saino-Saito S, Takada M, Kobayashi K, Aosaki T (2011) Postnatal development of tyrosine hydroxylase mRNA-expressing neurons in mouse neostriatum. *Eur J Neurosci* 34: 1355-1367.
- 南部 篤(2011)気になる脳部位 視床下核. 分子精神医学 11: 203-206
2. 学会発表
- Nambu A, Chiken S, Shashidharan P, Nishibayashi H, Ogura M, Kakishita K, Tanaka S, Tachibana Y, Kita H, Itakura T (2011. 5) What electrophysiology teaches us about the pathophysiology of dystonia. The International Behavioural and Neural Genetics Society (IBANGS)(Rome, Italy)
- Chiken S, Ohta C, Sato A, Sasaoka T, Katsuki M, Kurokawa M, Nambu A (2011. 6) Dopamine D1 receptor modulates neurotransmission through the basal ganglia. 8th International Congress of Comparative Physiology and Biochemistry (Nagoya)
- 知見聡美, 南部 篤 (2011. 7) 淡蒼球脳深部刺激療法的作用機序の検討. 第 26 回日本大脳基底核研究会 (箱根)
- 畑中伸彦, 高良沙幸, 金子将也, 南部 篤 (2011. 8) 運動課題遂行中のサルにおける淡蒼球ニューロン活動のグルタミン酸および GABA 作動性調節. 名古屋大学医学研究科・生理学研究所合同シンポジウム (名古屋)
- 佐野裕美, 知見聡美, 加藤成樹, 小林憲太, 小林和人, 南部篤 (2011. 8) 大脳基底核の生理機能解明への光遺伝学の応用. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ (神戸)
- 南部 篤 (2011.9) 大脳皮質-大脳基底核ループと大脳基底核疾患. 第 11 回秋田県神経変性疾患研究会 (秋田)
- 畑中伸彦, 金子将也, 高良沙幸, 高田昌彦, 南部篤 (2011. 9) 運動課題遂行中のサルにおける淡蒼球ニューロン活動のグルタミン酸および GABA 作動性調節. 第 34 回日本神経科学大会 (横浜)
- 知見聡美, 一瀬千穂, 一瀬宏, 近藤一直, 南部篤 (2011. 9) ドーパ反応性ジストニアモデルマウスにおける大脳基底核ニューロンの活動. 第 34 回日本神経科学学会 (横浜)
- 佐野裕美, 知見聡美, 小林和人, 南部篤 (2011. 9) 線条体-淡蒼球投射ニューロンは淡蒼球外節および黒質網様部の応答パターンを介して運動を制御する. 第 34 回日本神経科学大会 (横浜)
- 額額大輔, 畑中伸彦, 伊佐 正, 南部 篤 (2011. 9) 覚醒下マーモセットにおける運動関連領域の神経生理学的解析. 第 34 回日本神経科学学会 (横浜)

知見聡美, 南部 篤 (2011.11) 淡蒼球脳深部刺激療法的作用機序の検討. 第 58 回中部日本生理学会 (福井)

佐野裕美, 知見聡美, 小林和人, 南部 篤 (2011. 11) 線条体-淡蒼球投射ニューロンが制御する運動調節機構の解明. 第 58 回中部日本生理学会 (福井)

南部 篤 (2012.2) 古典電気生理学+薬理学+分子生物学的手法を用いた脳研究. 第 11 回生理学若手ウインタースクール「高次脳機能研究の先端技術」(東京)

Nambu A (2012.2) Cortico-basal ganglia loop and movement disorders. 第 1 回生理研 チュービンゲン大学合同神経科学シンポジウム (岡崎)

井上 謙一, 額 大輔, 加藤 成樹, 小林 和人, 南部 篤, 高田 昌彦: イムノトキシン神経路標的法によるサル大脳基底核

ハイパー直接路の選択的除去. 第 34 回日本神経科学大会, 2011.9.15、横浜.

平田快洋, 宮地重広, 大迫俊二, 今西美知子, 黒田呈子, 高田昌彦: ラット皮質線条体路の電気刺激によって直接路および間接路ニューロンに c-fos 発現が誘導される. 第 34 回日本神経科学大会, 2011.9.15、横浜.

## G. 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む)

- |         |    |
|---------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案 | なし |
| 3. その他  | なし |

厚生労働科学研究費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」  
平成23年度班会議

日時 : 平成23年12月4日(日) 10:30~12:30  
場所 : 学士会館 303号室 (東京都千代田区神田錦町3-28)

プログラム

1. ビオプテリン代謝と疾患との関わりについて  
一瀬 宏 (東京工業大学大学院生命理工学研究科)
2. エカルディ-グティエール症候群(AGS)に関する二次調査について  
豊島 至 (国立病院機構あきた病院・神経内科)
3. 本邦 AGS 症候群における遺伝子解析  
西小森 隆太、阿部純也、平家俊男 (京都大学大学院医学研究科・発達小児科学)
4. Poly (I:C)投与による免疫系の刺激とテトラヒドロビオプテリン  
一瀬 千穂 (藤田保健衛生大学・医学部・薬理学)
5. セピアプテリン還元酵素欠損症について  
長谷川 一子 (国立病院機構相模原病院・神経内科)
6. ビオプテリン欠乏マウスにおける大脳基底核ニューロンの活動  
知見 聡美、南部 篤 (生理学研究所・生体システム研究部門)
7. パーキンソン病の発症過程におけるビオプテリン代謝の解析  
高田 昌彦 (京都大学・霊長類研究所)
8. 総合討論  
一瀬 宏 (東京工業大学大学院生命理工学研究科)

平成23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」

テーマ 3班合同公開シンポジウム

# 「難病・希少疾患を 理解し克服する」

2月 平成24年  
19日(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651494（小児科遺伝代謝研究室）

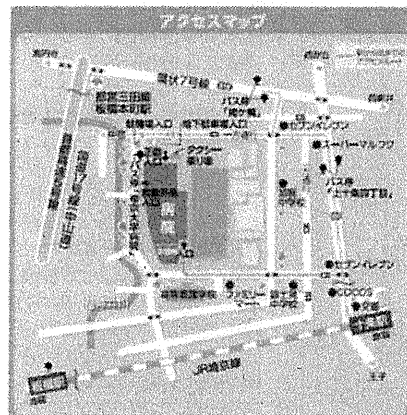
【定員】 100名

事前申込が必要です

下記宛てにメールでお申し込みください。

アドレス: yuu1220@med.teikyo-u.ac.jp

【参加費】 無料



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

【主催】

・Menkes病・occipital horn症候群の実態調査、早期診断基準確率、治療法開発(研究代表 帝京大学 客員教授 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)

・エカルディグティエール症候群等のヒオプテリン代謝異常を伴う疾患の診断方法確率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)

3班合同公開シンポジウム **「難病・希少疾患を理解し克服する」**

**【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) 遺伝性ジストニアなど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



11:00	<b>第1部</b>	<b>開場</b> 開会の辞：児玉浩子(帝京大学医学部小児科) 児玉班 座長：児玉浩子(帝京大学医学部小児科) ① micro PET を用いたメンケス病モデルマウスにおける銅キレート剤の効果に関する研究 演者：野村志保(大阪市立大学医学部小児科) ② Menkes 病患者皮膚線維芽細胞を用いた分泌銅酵素 Lysyl Oxidase (LOX) 活性に対する Diethyldithiocarbamate (DEDTC) の効果の検討 演者：廣木伴子(帝京大学医学部小児科) ③ Menkes 病患者の早期発見に関する研究 演者：順艶紅(成育医療研究センター研究所) ④ メンケス病・Occipital Horn 症候群におけるジスルフィラムの治療効果について 演者：小川英伸(帝京大学医学部小児科)	14:05	<b>第3部</b>	一瀬班 座長：一瀬 宏 (東京工業大学大学院生命理工学研究科) ① 線条体におけるドーパミン生成調節機構について 演者：徳岡宏文(東京工業大学大学院生命理工学研究科) ② 本邦における Aicardi-Goutières 症候群・familial chilblain lupus の遺伝子異常について 演者：阿部純也、西小森隆太、井澤和司、河合朋樹、八角高裕、平家俊男(京都大学小児科)
11:05		12:05	<b>休 息</b>		14:35
<b>昼 食</b>		13:05	14:50	<b>第4部</b>	患者家族会の要望 座長：山田章子 (小児神経伝達物質病家族会 代表) メンケス病：田中智次(大阪) AADC 欠損症：山田章子(東京) SSADH 欠損症：久保田正代(千葉)
<b>第2部</b>	新宅班 座長：新宅治夫(大阪市立大学医学部小児科) ① 小児神経伝達物質病の現状と今後の展望 「疾患概念の周知と新しい診断・治療法の開発を目指して」 演者：新宅治夫(大阪市立大学医学部小児科) ② ドーパ反応性ジストニア(DRD)とパーキンソン病(PD)の違い 「DRDに關与する黒質線条体ドーパミンニューロンはPDにかかわる黒質線条体ドーパミンニューロンとは異なる。」 演者：瀬川昌也(瀬川小児神経クリニック) ③ AADC 欠損症におけるメラトニン代謝 「唾液中メラトニン濃度測定による AADC 欠損症スクリーニング検査の可能性について」 演者：井手秀平(東京都立東部療育センター小児科) ④ SSADH 欠損症の臨床像と病態生埋 「SSADH 欠損症の病態と診断について—自験2症例を中心に—」 演者：梶田光春(豊田厚生病院小児科)	15:20	<b>第5部</b>		総合討論 司会 新宅治夫 (大阪市立大学医学部小児科)
	14:05	15:50		<b>閉 会</b>	16:00

*memo*

## エカルディ - グティエール症候群 (Aicardi-Goutières syndrome; AGS)

### 1. 概要

遺伝的に複合的な常染色体劣性遺伝性の疾患である。家族性の幼児期に見られる脳症で、脳内石灰沈着と髄液細胞数上昇があり、偽先天性トキソプラズマ脳症 あるいは偽 TORCH 症候群とも呼ばれる。

### 2. 疫学

国内で数十名前後と予測。

### 3. 原因

これまでに、原因遺伝子別に 5 つのサブグループ (AGS1-AGS5) に分類されている。AGS1 は TREX1 遺伝子 (3p21.3-p21.2) 変異による。AGS2 は RNASEH2B 遺伝子 (13q)、AGS3 は RNASEH2C 遺伝子 (11q13.2)、AGS4 は RNASEH2A 遺伝子 (19p13.13)、AGS5 は SAMHD1 遺伝子 (第 20 染色体) の変異によっておこる。同じ変異で優性遺伝となることもある。TREX1 変異が最も重症型になる。

### 4. 症状

胎生期ウイルス感染様の表現形をとる。乳児期に重篤な神経症状を示し、進行性の小頭症、痙縮、ジストニア姿勢、高度の精神発達遅滞がみられ、小児期早期に死亡する。画像では脳萎縮、白質ジストロフィー、頭蓋内石灰化 (基底核その他) があり、検査では慢性的な髄液リンパ球増多、髄液中のインターフェロン $\alpha$  とネオプテリンの増加がみられる。感染指標には異常がない。

### 5. 合併症

神経系外の合併症としては血小板減少症、肝脾腫、肝酵素上昇、間歇的発熱がみられ、感染症を思わせる。免疫異常を生じることもあり、皮疹を生じ全身性エリテマトーデス (SLE) 様となることもある。補体が減少し IgG と IgM は上昇する。非神経症状として凍瘡が 4 割の患者に認められている。

### 6. 治療法

対症療法にとどまる。



## ドーパ反応性ジストニア（瀬川病を含む）

### 1. 概要

14q22.1-22.2に存在するGTPシクロヒドロラーゼ1の変異により発症する常染色体優性遺伝性疾患である。筋緊張異常によるジストニアを主徴とする。10歳以下の発症が多く、女性に多い。成人発症例もある。常染色体劣性型もありチロシン水酸化酵素遺伝子の変異による。

### 2. 疫学

国内に数百名の瀬川病患者がいると考えられる。チロシン水酸化酵素遺伝子の変異による患者は、我が国ではまだ見つかっていない。

### 3. 原因

1994年に本疾患の原因遺伝子が、GTPシクロヒドロラーゼI遺伝子であることが解明された。GTPシクロヒドロラーゼIは、ドーパミンの産生に必須なテトラヒドロビオプテリンの生合成酵素であり、患者では一对の本酵素遺伝子の片方に変異を有するために十分量のテトラヒドロビオプテリンを生合成することができず、結果として脳内でのドーパミン量が不足するためにジストニア症状を発症する。

### 4. 症状

下肢ジストニアにより歩行障害をきたす。尖足、内反尖足が多い。日内変動があり、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。固縮、姿勢時振戦がある。レボドーパにより著明に改善する。成人発症例では、パーキンソン病様症状などで発症する例も報告されている。

### 5. 合併症

知能発達に異常は認められず、脳の器質的病変も伴わない。

### 6. 治療法

L-ドーパの投与が著効する。パーキンソン病患者にみられるようなL-ドーパ長期服用による副作用も発現しない。

## [ II ] 分担研究報告

## Aicardi-Goutières 症候群疫学二次調査結果：小児リウマチ専門医を対象 として

研究分担者：豊島 至（国立病院機構あきた病院神経内科）

研究分担者：長谷川一子（国立病院機構相模原病院神経内科）

研究要旨：AGS 一次調査では神経内科、神経小児科専門医を対象に AGS が 8 人と報告されたが、今回は小児リウマチ専門医を新たな対象として調査した。その結果、2 例の症例を確認できた。そのうち 1 例は既報であったが、もう一例は新しい症例であった。この症例について患者 DNA の提供を受けることができたので、京都大学で遺伝子解析を実施した。

### A. 研究目的

一次調査では神経内科、神経小児科専門医を対象に 1852 通を送り、755 通回収でき、回収率 40.2%で、AGS が 8 人と報告された。今回は新たに、小児リウマチ専門医を対象として調査した。

### B. 研究方法

アンケート用紙の郵送法で行った。アンケート用紙を入れた封筒を小児リウマチ学会にまとめて送付し、学会から所属の小児リウマチ学会評議員に送付された。

AGS の特徴として：

- 1) 胎生期ウイルス感染様の表現形をとる。pseudo-TORCH 症候群（TORCH 症候群；先天性 Toxoplasma, Rubella, CMV, HSV 感染症）
- 2) 乳児期に重篤な神経症状を示し、進行性の小頭症、痙縮、ジストニア姿勢、高度の精神発達遅滞がみられ、小児期早期に死亡する。

- 3) 画像では脳萎縮、白質ジストロフィー、頭蓋内石灰化（基底核その他）があり、検査では慢性的な髄液リンパ球増多、髄液中のインターフェロン $\alpha$  とネオプテリンの増加がみられる。感染指標には異常がない。

とした。

（倫理面への配慮）

今回実施する疫学研究については、国立病院機構相模原病院の倫理委員会で承認された。

### C. 研究結果

24 通送付され、2 人で 2 症例の経験が確認された。

うち 1 例は既報で、もう 1 例は遺伝子検査が終了していなかった。後者例について以下に記載する。

12 歳女兒。家族歴 なし。現病歴 正常産。生後 1 月 哺乳ムラ、よく泣く、易刺激性。2.5 か月 初診 成長不良、小頭症、哺乳不良、痙攣発作？大理石様皮膚。

検査：肝酵素軽度上昇、CK 軽度上昇、CRP 正常、脳波：棘波あり、脳 CT：大脳皮質下に点状石灰化が散在する。脳室拡大、小脳内低吸収域がある。髄液：細胞数 126/3、タンパク質 64、糖 46 であった。

#### D. 考察

AGS の有病数は全国で 10 人程度、多く見積もっても 50 人程度にとどまることが分かった。

#### E. 結論

さらに患者を確定診断し、治療法の開発を急ぐ必要がある。

#### G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）：なし