

20112808JB

**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22～23年度 総合研究報告書

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 22～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 一瀬 宏

平成 24 年（2012 年）3 月

目 次

I. 総合研究報告

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.....	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.....	12
(資料 2)平成 23 年度 班会議プログラム.....	13
(資料 3)平成 22 年度 3 班合同公開シンポジウムプログラム.....	14
(資料 4)平成 22 年度 3 班合同公開シンポジウムプログラム.....	18
(資料 5)疾患概要：エカルディ-グティエール症候群.....	20
(資料 6)疾患概要：ドーパ反応性ジストニア.....	21

II. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	22
-------------------------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷.....	25
-----------------------	----

[I] 総合研究報告

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 教授

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(dopa-responsive dystonia; DRD)に関する全国規模の一次調査および二次調査を行い、患者実態・病態について解析し、我が国に数十名の AGS 患者がいることを推定した。さらに、遺伝子解析の同意が得られた AGS 疑い症例 14 家系 33 症例について、5 つの原因遺伝子の遺伝子解析を行った。その結果、3 種の新しい TREX1 変異と、1 例の RNaseH2A のコンパウンドヘテロ遺伝子変異を見出した。

ドーパ反応性ジストニアについては、二次調査で回答のあった 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。臨床症状からドーパ反応性ジストニア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判明し、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。ドーパ反応性ジストニア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を示した。

また、「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」に関する研究班、「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」班と、3 班合同で患者家族も交えたシンポジウムを平成 22 年度と 23 年度の 2 回開催した。

研究分担者

長谷川一子 (H22-H23) 神経内科医長
独立行政法人国立病院機構相模原病院

豊島 至 (H22-H23) 副院長
独立行政法人国立病院機構あきた病院

南部 篤 (H22-H23) 教授
自然科学研究機構 生理学研究所

高田 昌彦 (H22-H23) 教授
京都大学 霊長類研究所

一瀬 千穂 (H22-H23) 准教授
藤田保健衛生大学医学部薬理学

平家 俊男 (H23) 教授

京都大学大学院医学研究科発達小児科学

小幡 文弥 (H22) 教授

北里大学医療衛生学部免疫学

A. 研究目的

テトラヒドロビオプテリン (BH4) は生体内で多彩な働きを担っている。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フェニルアラニンからチロシンの合成、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を行っている。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由来血管平滑筋弛緩因子として血管張力や血流を調節しているばかりでなく、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。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 [Tegeeder 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ことが見出されている [Blau et al. Neurology, 2003]。

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。昨年12月に、*SAMHD1* 遺伝子産物の機能が、デオキシヌクレオシド3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。

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 シクロヒドローラーゼ 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、全国的なアンケート調査を行い、見出されたから患者病態を調査し、同意の得られた患者について遺伝子解析を実施した。瀬川病についても全国規模のアンケート調査を行い、診断指針の確立、遺伝子変異の有無の検索を行った。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、ビオプテリン代謝の変化によるドーパミンニューロン発達の変化、等について研究を実施し、新規治療法、診断法開発のための研究を実施した。

B. 研究方法

AGS の診断指針は、文献調査および OMIM 等に記載されている事項を参考に定めた。本疾患の疫学調査は、アンケート方式を採用した。

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、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 (CSF) の解析を行った。

(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

AGS の実態調査

まず、これまでに報告されている AGS 症例について概要をまとめ、アンケート調査のための暫定的な診断基準を定めた (豊島)。次に、AGS 患者数把握のため、全国の小児神経学会認定専門医、および、日本神経学会の教育施設、准教育施設、教育関連施設の施設長、および、それらに属さない神経専門医を対象に調査用紙を送付し、アンケート法により調査した (長谷川・豊島)。本調査に当たっては、小児神経学会および日本神経学会のご協力により、宛名ラベルをご提供いただいた。

アンケートでは、エカルディ・グティエール症候群の経験があるか、TORCH 症候群 (エカルディ・グティエール症候群と類似の症状を示すがウイルス感染により発症) の経験があるか、小児期に発症した脳石灰化を伴った脳症の経験があるか、ビオプテリン代謝異常を疑う症例の経験があるかの4項目について尋ねた。

アンケート送付件数 1852 通に対し、回答は 954 通、51.5% の回収率であった。調査項目すべてに該当症例なしとしたのは 581 件、AGS の診察経験ありは 27 件、TORCH 症候群は 289 件、小児期の頭蓋内石灰化の経験が 217 件、ビオプ

テリン代謝異常症の経験が 36 件であった。

AGS 症例の中には、診断未確定で暫定的に TORCH 症候群、あるいは小児期の頭蓋内石灰化とされている症例もあると考えられる。今回の全国規模の一次調査により、AGS 症例の経験有りとの回答が 27 例あり、予想より多い AGS 症例がいることが推測された (長谷川・豊島)。

次に、この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 通の二次調査依頼に対し 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 (長谷川・豊島)。

さらに、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考えられたため、小児リウマチ学会の協力を得て、小児リウマチ学会評議員 38 名にも AGS 症例の有無について問い合わせる調査を 2011 年に実施した (長谷川・豊島)。その結果 1 例の新規症例と 1 例の既知の症例の報告を受けることができた。

遺伝子	同定した変異	症例数
TREX1	Hetero.D18N	1 家系 11 症例
	Hetero.D200N	1 症例
	Hetero.H195Y	1 症例
RNASEH2B	なし	
RNASEH2C	なし	
RNASEH2A	compound hetero.	1 症例
	hetero R186Q + hetero R235W	
SAMHD1	なし	

AGS 症例の遺伝子解析については、分担研究者の所属する京都大学大学院医学研究科発達小児科学教室において西小森准教授らが遺伝子解析を実施した。その結果、TREX1 遺伝子変異として D18N ヘテロ、D200N ヘテロ、H195Y ヘテロ

それぞれ1家系、さらに、RNASEH2A遺伝子の変異としてコンパウンドヘテロ遺伝子変異1家系を同定し、本邦におけるAGS症例4家系について新たな遺伝子変異を同定した。また、TREX1変異の発端者3例すべてに凍瘡所見が見られ、AGSと凍瘡発症の間にも密接な因果関係があると考えられた(平家)。

AGS患者末梢血でRNAレベルでの発現解析や変異解析が可能か検討するために、末梢血由来血液細胞におけるAGS原因遺伝子の発現を調べた。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、すべての細胞でAGS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細胞株などにおいても可能であることがわかった(小幡)。

ドーパ反応性ジストニア症例についての解析

前述の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、特徴や症状について解析した(豊島)。

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明らかに高かった。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。

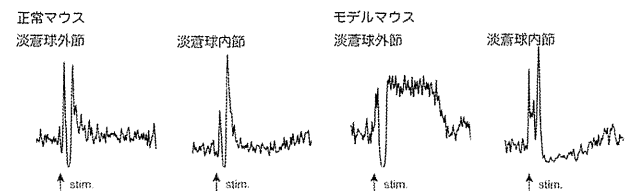
今回の解析結果は、現在の瀬川病診断基準がおおむね妥当であることを示唆した。しかし、

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、さらなる遺伝子変異の解析および発症機序の解析が必要であると考えられる。

ドーパ反応性ジストニア発症機構の電気生理学的解析

ドーパ反応性ジストニアモデルマウスは、ジストニア様肢位および四肢協調運動の障害を示す。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、野生型マウスと比較検討した。

野生型マウスにおいては、淡蒼球外節・内節は50 Hz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(図左参照)。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(図右参照)。



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(南部)。

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

ドーパ反応性ジストニアの発症機構や、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。BH4が野生型の約3割に減少した状態

で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（一瀬千穂）。

野生型新生仔マウス（P0）の脳内ピロプテリン量は 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。ドーパミン生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、ピロ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、BH4生合成の第3番目の酵素であるセピアプテリン還元酵素ノックアウトマウス（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週間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ないことが組織化学的に示された（一瀬宏）。

以上の結果は、J Biol Chem 誌に発表した（Homma et al. 2011）。

神経終末におけるドーパミン調節機構の解析

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（一瀬宏）。

上記の結果は、Tokuoka et al J Biol Chem (2011) として発表した。

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。

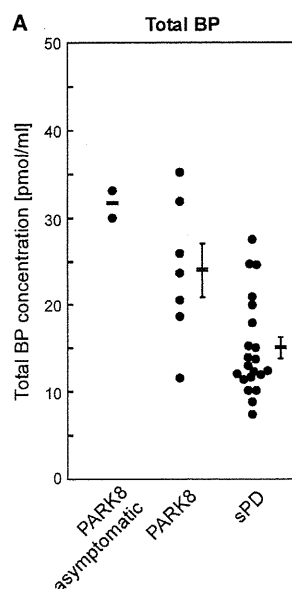
パーキンソン病発症神経毒であるMPTPをニホンザルに投与して、脳脊髄液中のbiopterin関連化合物、および、ドーパミン代謝物の変化を経時的に解析することにより、パーキンソン病発症過程におけるBH4代謝の変化を解析した(高田・一瀬宏)。

MPTPを週に1回0.4 mg/kgずつ4週間にわたって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。CSF中のHVA量は、MPTP投与直後から減少し始めたのに対し、BH4量は、HVA減少より遅れて減少する傾向がみられた。HVAの減少は、初回MPTP投与直後から始まり、運動症状が発現するよりも先に起こっていたのに対し、BH4の減少はMPTPを複数回投与して運動症状が発現する時期に起こった。

線条体でのドーパミン量の減少は、MPTP投与開始直後から起こると考えられるため、HVA量の低下はMPTPによるドーパミン産生・放出の低下を意味しており、BH4の低下はドーパミンの減少後に引き起こされるドーパミンニューロンの変性を反映していると考えられた。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的ストレスの亢進により、還元型biopterin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合成が低下する可能性を否定するものであるが、一方、CSF中のbiopterin量が、黒質線条体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biopterin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biopterin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、biopterin測定の有効性について検証していく(高田)。

一方、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(長谷川・一瀬)。



孤発性パーキンソン病患者 (sPD) と PARK8 患者の 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（長谷川・一瀬）。

以上の結果は、J Neural Transm に掲載された。

D. 考察

Aicardi-Goutières syndrome のカナ表記として、当初英語読みとなる「アイカルディ-ゴージェ症候群」という名称を使っていたが、本疾患概念を提唱した Jean Aicardi と Françoise Goutières はフランス人であるため、フランス語の読み方で「エカルディ・グティエール症候群」と表記の方が適当と考え、エカルディ・グティエール症候群という呼称を使っていくこととした。

エカルディ・グティエール症候群のアンケート調査から、当初の予想を上回る 27 例にのぼる患者が本疾患と診断され、診断未確定例を含め数十例の患者の存在が推定された。また、遺伝子解析で TREX1 変異が同定された患者に凍瘡所見がみられることが判明した。このことは、AGS と凍瘡の発症機構に関連があることを示唆した。

また、ビオプテリン生合成酵素である GTP シクロヒドロラーゼ I の遺伝子変異によって発症すると考えられているドーパ反応性ジストニア患者の約半数で、タンパク質コード領域の遺伝子変異が同定されないことも明らかとなった。これらの患者では GTP シクロヒドロラーゼ I 遺伝子のエキソンをまたぐ欠失や、発現調節領域における変異などを有していると考えられるが、新規変異遺伝子の可能性も含めて個々の症例を検討していく必要があると考えられる。この過程においても、患者 CSF の分析によりビオプテリン代謝に変化があるかどうかは鑑別診断基準として重要と考えられる。

ビオプテリン代謝異常を伴う疾患のモデル動物となる各種ビオプテリン生合成酵素ノックアウトマウスの解析から、生後発達期におけるビオプテリンの欠乏がドーパミンの合成やチロシン水酸化酵素のタンパク質量の増大に大きな影

響を与えることが判明した。これらの結果は、生後間もない脳内ドーパミンニューロンの発達において、ビオプテリン量が重要な調節因子となっていることを示唆した。

E. 結論

これまで我が国における実態が全く明らかになっていなかった AGS に関して、全国規模の調査から未診断例も含めると数十名の AGS 患者がいることを推定した。また、AGS 原因遺伝子の一つである TREX1 変異が同定された患者において、重度の凍瘡が観察された。

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、ビオプテリン代謝関連遺伝子の変異を有する疾患ばかりでなく、多くの神経疾患において重要な知見を得るために有用であることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. Homma D, Sumi-Ichinose C, Tokuoka H, Ikemoto K, Nomura T, Kondo K, Katoh S and Ichinose H. (2011) Partial Biopterin Deficiency Disturbs Postnatal Development of the Dopaminergic System in the Brain. *J Biol Chem*, 286, 1445-1452.
3. Koshiba S, Tokuoka H, Yokoyama T, Horiuchi E,

- Ichinose H, Hasegawa K (2011) Biopterin levels in the cerebrospinal fluid of patients with PARK8 (I2020T). *J Neural Transm*, 118, 899-903.
4. 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: 123-128.
 5. 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: 431-435.
 6. 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: 242-247.
 7. 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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.
 11. 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: 285-2974.
 12. Nambu A (2011) Somatotopic organization of the primate basal ganglia. *Frontiers in Neuroanatomy* 5: Article 26, 1-9
 13. 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 Sys Neurosci* 5: 89
 14. 南部 篤 (2011) 気になる脳部位 視床下核. 分子精神医学 11: 203-206
 15. 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
 16. 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
 17. 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)
 18. 南部 篤 (2011) 線条体における運動手続き記憶. *Clinical Neuroscience* 29: 172-176
 19. 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
 20. 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. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会（千葉、2011年5月14-15日）
2. The 2011 Annual European Congress of

- Rheumatology (EULAR; London, UK, 25-28 May 2011)
3. 第 53 回日本小児神経学会総会 (横浜、2011 年 5 月 26-28 日)
 4. 遺伝医学合同学術集会 2011 (京都、2011 年 6 月 16-19 日)
 5. The 18th European Pediatric Rheumatology Congress (PReS; Bruges, Belgium, 14-18 Sep 2011)
 6. 脳におけるテトラヒドロbiopterinの生化学、一瀬宏 (2010) 日本プテリジン研究会、名古屋
 7. 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—、一瀬宏 (2010) 第 25 回大脳基底核研究会、福島
 8. Hirofumi Tokuoka, Shin-ichi Muramatsu, Hiroshi Ichinose, (2010) Compensatory regulation of dopamine content in the nigro-striatal dopaminergic projection Neuro 2010, (神戸)
 9. 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)
 10. 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)
 11. Nambu A (2010) Cortico-basal ganglia loop and movement disorders. 20th Annual Meeting, Society for the Neural Control of Movement (Naples, USA)
 12. 南部 篤 (2010) 情報の表現から情報の流れへ. Motor Control 研究会 (岡崎)
 13. Nambu A (2010) Reduced pallidal output causes dystonia. 10th Triennial Meeting of the International Basal Ganglia Society (Long Branch, USA)
 14. Iwamuro H, Saito N, Nambu A (2010) Organization of motor cortical and pallidal inputs to the pedunculopontine tegmental nucleus in monkeys. 10th Triennial Meeting of the International Basal Ganglia Society (Long Branch, USA)
 15. 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)
 16. 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)
 17. 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)
 18. 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)
 19. 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)
 20. 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)
 21. 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)
 22. 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)
 23. Nambu A, Pathophysiology of dystonia: neural recording from a mouse model. (2010) Neuro 2010 (神戸)

24. 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)
25. Sano H, Murata M, Nambu A (2010) Zonisamide prevents cell death in mesencephalic dopaminergic neurons through BDNF signaling. Neuro 2010 (神戸)
26. 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)
27. 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)
28. 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)
29. 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)
30. Nambu A (2010) Cortico-basal ganglia loop and movement disorders. The 7th Asia Pacific Symposium on Neural Regeneration (Seoul, Korea)
31. 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)
32. 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)
33. 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)
34. Nambu A (2010) Cortical inputs to the subthalamic nucleus. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology (神戸)
35. 南部 篤 (2010.11) 大脳皮質—大脳基底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)
36. 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)
37. 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)
38. 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)
39. 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)
40. Nambu A (2010) Reduced pallidal output causes dystonia. 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience (San Diego, USA)
41. Nambu A (2010) Dynamics of the basal ganglia in movement disorders. 5th Congress of FAONS (Lucknow, India)
42. 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)

43. 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)
44. 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)
45. 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)
46. 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)
47. 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)
48. 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)
49. 南部 篤 (2011.1) 大脳皮質口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)
50. 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. TREX1 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)

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

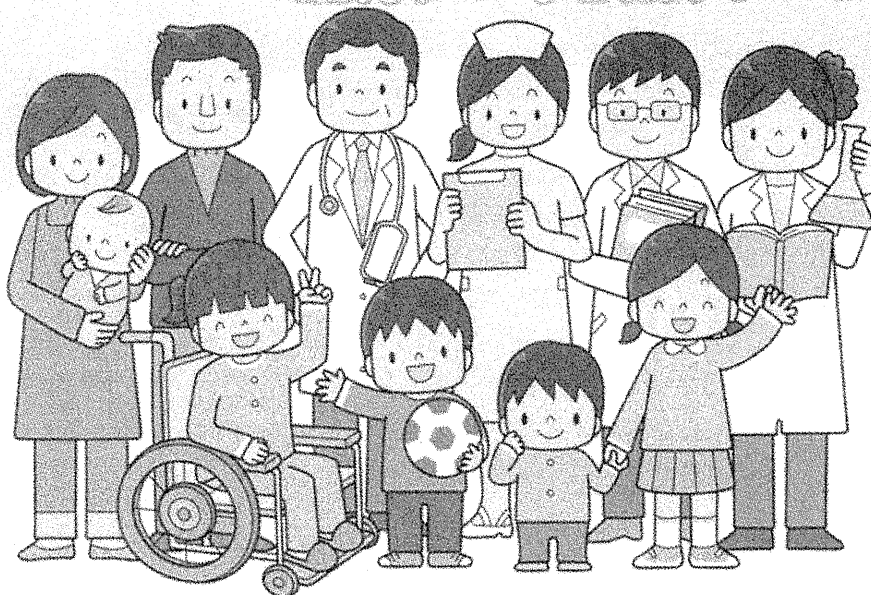
1. ビオプテリン代謝と疾患との関わりについて
一瀬 宏 (東京工業大学大学院生命理工学研究科)
2. エカルディ - グティエール症候群 (AGS) に関する二次調査について
豊島 至 (国立病院機構あきた病院・神経内科)
3. 本邦 AGS 症候群における遺伝子解析
西小森 隆太、阿部純也、平家俊男 (京都大学大学院医学研究科・発達小児科学)
4. Poly (I:C) 投与による免疫系の刺激とテトラヒドロビオプテリン
一瀬 千穂 (藤田保健衛生大学・医学部・薬理学)
5. セピアプテリン還元酵素欠損症について
長谷川 一子 (国立病院機構相模原病院・神経内科)
6. ビオプテリン欠乏マウ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

「難病・希少疾患を
理解し克服する」

2月 27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

【定員】 100名

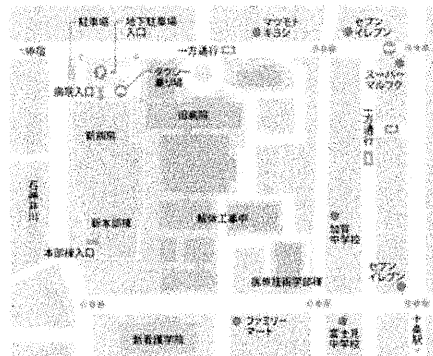
事前申し込みが必要です

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

【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症候群等のヒ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構造的研究 (研究代表 東京工業大学 教授 一瀬 宏)

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

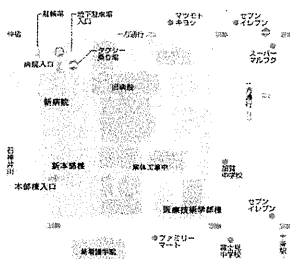
て）

【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：Wattapanorn 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

「神経伝達物質GABAの異常による発達脳の障害」

演者：夏目 淳（名古屋大学医学部小児科）

第3部 一瀬班：14:20～15:20 座長 一瀬 宏（東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授）

①ジストニアの分類と治療の現状について

演者：長谷川 一子（国立病院機構相模原病院）

豊島 至（秋田大学医学部医学教育センター）

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

演者：南部 篤（自然科学研究機構生理学研究所）

③ビオプテリン代謝異常モデルマウスを用いたジストニア発症機構の研究

演者：一瀬 宏（東京工業大学大学院生命理工学研究科）

休憩：15:20～15:20