

ゲノム構造異常によって発症した 自閉症・発達障害の疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明と 治療法開発



山本 俊至

Toshiyuki Yamamoto

東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授 小児科専門医

Associated Professor of Tokyo Women's Medical University
Institute for Integrated Medical Sciences

Pathophysiological analysis and future development of treatment for patients with developmental disorders caused by genomic rearrangements using disease-specific iPSCs

Profile

小児神経専門医・臨床遺伝専門医。小児神経疾患の遺伝的要因の研究、病態解析に従事。

Toshiyuki YAMAMOTO, Associated Professor of Tokyo Women's Medical University Institute for Integrated Medical Sciences. The board member of Pediatrics, Child Neurology, Medical Genetics and Genomics. Participated in genomic and pathophysiological analysis for neurological disorders in childhood.

Abstract

ゲノム構造異常による自閉症・発達障害患者を対象に疾患iPS細胞を利用した病態解析を行い、将来の治療法開発に繋げることが本研究の目的である。自閉症・発達障害を示す患者の多くは原因不明であるが、22q13領域の微細欠失は自閉症症状を来することが知られている。この領域にはSHANK3遺伝子が含まれており、SHANK3は自閉症の原因遺伝子とされている。このような疾患感受性遺伝子を含んだ様々な染色体領域の微細なゲノム構造異常が発達障害の原因となっていることが明らかになってきた。本研究では、原因となるゲノム構造異常が明らかでない患者から樹立した疾患iPS細胞を用いた病態解析を行う。そのために試験管内で神経系細胞に分化誘導し、神経細胞レベルで解析を行う。明らかになった病態を治療ターゲットとした治療法の可能性を探り、将来の治療法開発のシーズを得たい。

Pathophysiological analysis and future development of treatment for patients with developmental disorders caused by genomic rearrangements using disease-specific iPSCs is the aim of this study. It is known that patients with 22q13 deletion show autistic features. SHANK3, the gene included in the deletion region, is considered as a disease causing gene. As same as this, many genomic copy number aberrations have been identified as the cause of developmental disorder. By use of the disease-specific iPSCs, pathophysiology of the disease would be analyzed. The identified findings would be used for the target of the future treatment.

トシユキ ヤマモト

難治性てんかんを呈する 稀少疾患群の遺伝要因と分子病態の 解明に関する研究



加藤 光 広

Mitsuhiro Kato

山形大学医学部附属病院小児科 講師 (病院教授)

Hospital Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics,
Yamagata University Faculty of Medicine

Research for unraveling the genetic factors
and molecular mechanisms of rare diseases
presenting refractory epilepsy

Profile

1988年 山形大学医学部卒
2001-2003年 シカゴ大学留学
専門領域：小児神経学・遺伝医学

1988 M.D. Yamagata University School of Medicine
2001 The University of Chicago
-2003
Specialty : Pediatric Neurology, Medical Genetics

Abstract

難治性てんかんは知的障害や運動障害を併発し患者と家族の生活に大きな影響を与える。小児期発症で多くは稀少疾患であるが、我々は世界に先駆けて多数の原因遺伝子を明らかにしてきた。本研究は、難治性疾患克服研究事業の7研究班(てんかん性脳症、孔脳症、Aicardi症候群、難治性脳形成障害、Coffin-Siris症候群、Landau-Kleffner症候群、傍シルビウス裂症候群)を引き継ぎ、更に3疾患(限局性皮質異形成、視床下部過誤腫、巨脳症・毛細血管奇形症)を加えた疾患群の遺伝要因と分子病態を解明し新規治療法の探索を行う。また遺伝子変異と既存治療薬の効果を調査し、難治性てんかんの個別化医療の実現をめざす。これまでに297例の検体と臨床情報を集積した。てんかん性脳症117例に全エクソーム解析を行い、約半数で分子診断が可能であった。Coffin-Siris症候群の新たな責任遺伝子としてSOX11を同定し、ゼブラフィッシュで機能解析を行った(Nat Commun 2014)。てんかん性脳症で同定した8遺伝子(QARS, BRATI, TBLIX1, PNKP, SCN8A, PIGT, PIGA, EEF1A2)の変異症例の臨床像に関する論文報告を行った。また、不随意運動を伴う乳児てんかん性脳症症例11例中9例で遺伝子変異を同定し、臨床症状との関連性を明らかにした。



Refractory epilepsy causes intellectual disability or motor dysfunction and adversely affects the patients' and their families' life. Though the onset of refractory epilepsy is mainly in childhood and its

prevalence is rare, we identified many responsible genes prior to other researches. In this project, we take the resources from the previous seven research groups of the Health and Labour Sciences Research Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (epileptic encephalopathies, porencephaly, Aicardi syndrome, intractable brain malformations, Coffin-Siris syndrome, Landau-Kleffner syndrome, perisylvian syndrome) and newly add three disorders (focal cortical dysplasia, hypothalamic hamartoma, megalencephaly-related syndromes) to unravel the genetic factors and molecular mechanisms and innovate new treatment methods. To find the genotype-phenotype correlation, particularly for effective treatments, is also our goal for personalized medicine. To date, 297 DNA samples were collected. We performed whole-exome sequencing in 117 patients with epileptic encephalopathies and found causative mutations in half of them. We identified a novel gene, SOX11, responsible for Coffin-Siris syndrome and analyzed the function using zebrafish mutants. We reported clinical features of the patients with epileptic encephalopathy harboring a mutation in one of eight genes. We also found genotype-phenotype correlation among patients with epileptic encephalopathies with movement disorders.

クロマチンリモデリング因子 ATRX タンパクの異常により発症する X連鎖 α サラセミア / 精神遅滞症候群の アミノレブリン酸による 治療法の開発



和田 敬 仁

Takahito Wada

京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野 准教授

Associate Professor, Department of Medical Ethics/ Medical Genetics, Kyoto University Graduate School of Medicine

Developing the treatment of 5-amino levulinic acid for X-linked mental retardation/ α -thalassemia (ATR-X) syndrome due to mutations in the *ATRX* gene encoding the chromatin remodeling protein ATRX

Profile

1990年 北海道大学医学部卒業
2001年 北海道大学大学院博士課程修了
2013年 現職
専門領域: 小児神経学、臨床遺伝学

Mar 1990: M.D., Hokkaido University, Sapporo. Mar 2001: Ph.D., Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo.
Speciality: Pediatric Neurology, Medical Genetics

Abstract

ATR-X症候群は、ATRX遺伝子の変異により発症するX連鎖精神遅滞症候群の一つであり、エピジェネティクスの破綻により、精神遅滞と α サラセミアを主症状として、多臓器にわたる多彩な症状を呈する。現在までに日本国内では約80症例が診断されている希少疾患である。最近、ATRXタンパクがゲノム上の特別な構造（グアニン4重鎖構造：G4構造）に結合し安定化させ、近傍の遺伝子発現に影響を与えることが明らかにされた。G4構造結合・安定化作用をもち、健康食品としても使用されている5-アミノレブリン酸（ALA）によるATR-X症候群の、特に中枢神経症状に対する症状改善薬の開発に取り組んでいる。本研究はALAの新たな生理活性を用いた治療薬として、腫瘍や他のエピジェネティクス異常による疾患に応用できる可能性が期待される。基礎研究においては、すでに、ポルフィン化合物TMPyP4によるAtrxマウスの認知機能改善を確認し、現在、Atrxマウス、および、患者由来iPS細胞から分化させた神経細胞を用いたALAの薬理作用を確認中であり、ALAのG4構造への結合の解析やG4構造をターゲットとしたATRXタンパク標的遺伝子を探索中である。臨床研究においては、分子遺伝学的診断を確立し、定期的に家族会を開催しながら、将来の臨床治験に向けての準備を進めている。

X-linked α -thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome is due to mutations in the *ATRX* gene encoding the chromatin remodeling protein ATRX. Patients present mainly with severe intellectual disabilities and α -thalassemia. The pathophysiology of the disease seems to be a disturbance in epigenetics resulting in the abnormal expression of several genes. It was recently reported that ATRX protein binds to a genomic specific structure, G-quadruplex (G4), and stabilizes the expression of the genes residing downstream to G4. We have examined the use of porphyrin, which binds to G4, for treatment of the syndrome. We have confirmed that TMPyP4, a G4-stabilizing porphyrin, can ameliorate the cognitive function of Atrx mice. We are now studying the pharmacological effect of 5-amino levulinic acid (ALA), a biochemical precursor of porphyrin, on the cognitive function of Atrx mice or neuronal cells that are differentiated from patient-derived iPS cells, and analyzing if the ALA of its metabolites can bind to G4. We have also been working to establish the clinical base for a clinical trial of ALA in the near future by providing diagnostic criteria and clinical guidelines and by communicating regularly with patients and their families.

脊髄性筋萎縮症患者細胞により 新たに同定した薬剤候補による iPS 細胞を用いた非臨床試験及び 薬剤臨床治験準備研究班



船戸 道徳

Michinori Funato

国立病院機構長良医療センター再生医療研究室 室長

Chief, Regenerative Medicine Laboratory,
National Hospital Organization Nagara Medical Center

Non-clinical trial and preparation of
clinical trial for novel therapeutic drugs
using SMA patient-derived iPS cells

Profile

2000年 岐阜大学医学部卒業
2010年～ 京都大学iPS細胞研究所特任研究員
2013年
2013年～ 現職
専門領域: 再生医学

2000 Gifu University School of Medicine (M.D.)
2010 Center for iPS Cell Research and Application
-2013 (CiRA), Kyoto University
2013- Present
Specialized area: Regenerative Medicine

Abstract

脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy;SMA) は、脊髄の運動神経細胞の変性による筋萎縮と進行性の筋力低下を主徴とする常染色体劣性遺伝病である。原因は *SMN* (survival motor neuron) 1 遺伝子と *SMN2* 遺伝子によってコードされる SMN 蛋白の減少にある。これまでにバルプロ酸ナトリウムなどの医師主導治験が行われてきたが、現在までのところ確実に有効な治療法は確立していない。また、その一方で、臨床試験の結果を正確に評価するための真のアウトカムメジャーとなる運動機能評価法も確立されていない。

そこで、本研究班では、まず革新的な治療薬の開発を目指して、患者 iPS 細胞を用いた試験管内疾患モデルの確立並びに薬剤解析への応用、さらには SMA モデルマウスを用いた非臨床試験系の構築を行った。これまでに数種類の薬剤について、その有効性等を解析した。そのうち、甲状腺刺激ホルモン放出製剤 (Thyrotropin releasing hormone ; TRH) については、*SMN2* 遺伝子の転写活性と GSK-3 β の抑制によって SMN 蛋白が発現の上昇及び安定化を示すことを見出した。次に、真のアウトカムメジャーとなる運動機能の評価法の確立に向けて、多施設共同臨床試験の準備や 3 次元運動機能解析の方法を確立した。

今後、綿密な計画を基に、テーラーメイドの医療を視野に入れた治療法の開発を行っていきたい。

Spinal muscular atrophy (SMA) is an inherited autosomal recessive disease characterized by a progressive loss of motor neurons in the anterior horn of the spinal cord, which leads to skeletal muscle weakness and atrophy. All forms of SMA are caused by low levels of the survival motor neuron (SMN) protein, which is coded by two genes, namely *SMN1* and *SMN2*. Currently, there is no effective treatment and no true outcome measure of clinical trials.

Herein, we established a human SMA-derived induced pluripotent stem cells (SMA-iPSCs) disease model and assay system using SMA model mice. We particularly found that thyrotropin releasing hormone (TRH) analog increased SMN protein by the transcriptional activation of *SMN2* gene and inhibition of GSK-3 β activity. Furthermore, we prepared multicenter clinical trial and established methods of analysis of 3D-motor function. We will develop innovative medical drugs and personalized medicine based on careful planning.

運動失調症の分子病態解明・ 治療法開発に関する研究



水澤 英洋

Hidehiro Mizusawa

国立精神・神経医療研究センター理事 病院長

Director General, National Centre Hospital, National Centre of Neurology and Psychiatry

Researches on Elucidation of Molecular Pathomechanism and Development of Treatment of Motor Ataxias

Profile

1976年 東大卒 筑波大講師・助教授
 1996年 東京医歯大神経内科
 (後同大学院脳神経病態学) 教授
 2014年 国立精神・神経医療研究センター理事 病院長
 2010年～ 日本神経学会 代表理事
 2014年

Director General, National Centre Hospital, National Centre of Neurology and Psychiatry since April 2014. Graduated with M.D. at Tokyo University in 1976. In 1996 he became Professor and Chair, Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University and served as President of the Japanese Society of Neurology during 2010-2014.

Abstract

本研究の目的は、神経難病である「脊髄小脳変性症（ポリグルタミン病、非翻訳RNAリピート病など）」、「多系統萎縮症」、「痙性対麻痺」について、①新しいシーズ開発と既知薬剤のリポジショニング推進、②現有・新規モデル動物の解析を経た病因解明、③原因不明疾患での原因同定、④客観的病状評価法とバイオマーカーの開発を目的とする。その必要性は、罹患患者が3万人以上存在するにも拘らず、全く有効な根本治療法が無いことかあげられる。

これまでの進捗：

①ポリグルタミン病：マーマセットで新規の運動失調モデルを作出することに成功した。またヒト疾患遺伝子特異的な遺伝子サイレンシング法をDRPLAマウスで確立した。いずれの成果も実用化に向けた重要な基盤開発である。また、創薬に関しても蛋白質分解系を活性化し神経変性を抑制するシーズなどを見いだした。

②非翻訳型リピート病：培養細胞でRNA fociの形成・判定系を構築した。RNAの新規分解システムを発見し、疾患原因リピート分解に関わることを示した。

③多系統萎縮症：介在ニューロンの変性、新規病態関連分子の異常を明らかにし、遺伝子解析で本疾患に特徴的な高頻度領域を特定することに成功した。

④痙性対麻痺：新たな家系を見だし、その遺伝子診断系を確立した。

⑤定量的連続変数による評価系:運動キャプチャー法、認知機能の評価法の開発を開始した。

The research group aims to develop drugs for the spinocerebellar degeneration (poly-glutamine disease, non-coding RNA repeat disease), multiple system atrophy and spastic paraplegia. To achieve the goal, the group focuses on the elucidation of pathophysiology of the diseases, the establishment of model animals and the identification of useful biomarkers, which accelerates the finding of effective seeds and promotes fruitful clinical trials. In the poly-glutamine disease, we developed a new marmoset model of the disease and a gene-silencing method for the disease. In non-coding RNA repeat diseases, we found disease-causing RNA is degraded by a newly found nucleic acid degradation system. In the multiple system atrophy, we characterized inhibitory interneurons involved in the disease. In the spastic paraplegia, a new diagnostic method of the responsive gene in patients of the disease has been established. Besides, we developed a new method using a motion-capture system to evaluate patients' ataxic movement. These findings should produce new seeds for the treatment of the diseases and make it possible to perform clinical trials in the future.

免疫性ニューロパチーの 治療反応性予測に基づく 有効な治療戦略の構築

Construction of the effective treatment strategy for autoimmune neuropathies based on the prediction of the response to therapies



楠 進

Susumu Kusunoki

近畿大学医学部神経内科 主任教授

Professor and Chairman of Neurology, Kinki University, School of Medicine

Profile

1978年 東京大学医学部医学科卒業
1999年 東京大学医学部神経内科講師
2003年 近畿大学医学部神経内科主任教授
2012年～ 近畿大学医学部長兼務
2014年
専門領域: 神経内科学、神経免疫学、糖鎖生物学

1978 Graduated from School of Medicine, University of Tokyo
1999 Assistant Professor and Lecturer of Neurology, School of Medicine, University of Tokyo
2003- Present Professor and Chairman of Neurology, Kinki University School of Medicine
2012 Dean of the Kinki University School of Medicine
2014
Specialty: Neurology Neuroimmunology, Glycobiology

Abstract

「ギラン・バレー症候群 (GBS)、フィッシャー症候群」および「慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)、多巣性運動ニューロパチー」に対する診療ガイドラインが2013年に発表された。しかし基づいたエビデンスは海外のものが大部分である。わが国と欧米では対象疾患の臨床的特徴が異なり、治療反応性にも違いがあることが予想される。さらに、欧米の研究でも回答できないクリニカルクエスション (CQ) が数多くある。またGBSの難治例・重症例には、より強力な治療を考慮する必要があるが、そのマーカーは存在しない。CIDPでは様々な新規治療法の導入が検討されているが、その適応を決めるマーカーも存在しない。以上より、オールジャパンの体制でわが国発のエビデンスを発信して、ガイドライン改訂につなげる必要がある。本研究では多施設からの臨床データやサンプルを集積して解析する。各種の抗体や、遺伝子多型は、上記のCQに対する回答の手がかりとなる可能性があり、重点的に検討する。また欧米で提唱された臨床的な予後予測指標のわが国での有用性も調べる。平成26年度には、後方視的にデータを得て、GBSのEGOSやEGRISが日本でも適用可能であることを示唆するデータを得た。またNF155抗体が神経肥厚や中枢神経障害合併と、LM1抗体が脱髄と関連することも示された。3年間の研究により、有用なマーカーを見出してガイドライン改訂につなげるとともに、新規治療開発につなげることとする。

Clinical guidelines on Guillain-Barré syndrome (GBS)/Fisher syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)/multifocal motor neuropathy were published in 2013. However, they were mainly based on the evidences from western countries. Considering that clinical features of autoimmune neuropathies may be different between western countries and Japan, evidences should be obtained by multi-institutional studies within Japan, preparing for revisions of the guidelines. In this study, we collect clinical data and samples from patients with autoimmune neuropathies, either retrospectively and prospectively. We examine autoantibodies in sera and CSFs, and investigate polymorphisms of DNAs to get useful biomarkers. Clinical markers reported from western countries also are investigated. In 2014, we obtained data suggesting that such clinical markers as EGOS and EGRIS reported from European countries are also useful in Japan. We also found clinical relevance of NF155 antibodies and LM1 antibodies. In three years, we will identify biomarkers useful for prediction of responses to treatments and proceed to revision of guidelines and development of novel therapies.

シャルコー・マリー・トゥース病の 診療向上に関するエビデンスを 構築する研究



中川 正法

Masanori Nakagawa

京都府立医科大学附属北部医療センター 病院長

Director and Professor, North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

The research of clinical evidence to improve
Charcot-Marie-Tooth Disease patient care

Profile

1978年 鹿児島大学医学部卒業
2002年 京都府立医科大学神経内科 教授
2013年 現職
専門領域: 神経内科学、臨床遺伝学

1978 Graduated from Kagoshima University of
Medicine
1982 Research fellow, Department of Neurology,
-1984 Columbia University
2002 Professor and Chairman, Department of Neu-
rology, Kyoto Prefectural University of Medi-
cine
2013- Present
Special fields : Neurology, Clinical genetics

Abstract

シャルコー・マリー・トゥース (Charcot-Marie-Tooth : CMT) 病は原因遺伝子が50種類以上ある希少神経難病である。CMTの遺伝子診断の進展に比して、CMT診療に関するエビデンスは極めて不十分である。CMTの診断・治療・ケアに関するエビデンスの蓄積と病態解明・治療法開発が求められている。本研究では、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、小児科医、CMT患者会と協力し、①CMT患者レジストリー (CMTPR) のシステム構築、②CMT啓発活動 (CMT診療マニュアル改訂、啓発パンフレット作成、ホームページ充実、CMT公開講座開催、CMT相談活動)、③就労支援活動、④下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) 医師主導治験、⑤CMT1A患者に対するアスコルビン酸投与と末梢神経軸索興奮性の検討、⑥CMT患者の手・足変形に対する外科的療法、リハビリテーション、装具療法の診療マニュアルの作成、⑦関連研究班との共同によるCMTの遺伝子診断・分子疫学研究の推進、⑧iPS細胞によるCMTの病態解明と治療法の開発等を行う。特に、初年度にはCMT患者レジストリー (CMTPR) のシステムを構築し、次年度より患者登録を開始する。本研究により、わが国におけるCMTの診療向上が図られ、CMT患者の診療環境、生活環境を世界の先進国レベルに近づけることが可能になる。

More than 50 causative genes for Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) have been identified so far. However, clinical evidence to improve Charcot-Marie-Tooth Disease patient care has been poorly developed. Under close collaboration among neurologist, orthopedists, rehabilitation researchers, pediatricians, and CMT patient group, the aims of this research are to organize CMT Patient Registry (CMTPR) system, CMT education system (revise of CMT practical manual, leaflet, Homepage, CMT public seminar, and consultation activity), support system of job, clinical application of robotics (HAL-HN01), practical manual for surgical therapy, rehabilitation and Ankle-foot orthoses, to generate an efficient procedure for genetic diagnosis for CMT, and to elucidate the pathomechanisms of CMT using iPS cells. Especially in the first study year, it is most important to establish CMTPR system and to start the whole survey of CMT in Japan.

HTLV-1 関連希少難治性疾患における臨床研究の全国展開と基盤整備



岡山昭彦

Akihiko Okayama

宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野 教授

Professor of Medicine, Department of Rheumatology, Infectious Diseases and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

HTLV-1 associated chronic inflammatory diseases: Establishing clinical and basic nation-wide study

Profile

1987年 宮崎医科大学大学院博士課程修了
2006年より 現職
専門領域：内科学、感染症、膠原病

2006 Professor of Medicine, Department of Rheumatology, Infectious Diseases and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

Education:

1987 PhD, Graduate school, Miyazaki Medical College

Specialty: Rheumatology, Infectious Diseases and Internal medicine

Abstract

ヒトTリンパ向性ウイルス1型 (HTLV-1) 陽性の難治性炎症性疾患について、患者の臨床的特徴や治療の有効性は陰性患者と異なるのか、またATLやHAMの発症の危険性は高いのか、は未解決の重要なクリニカルクエスション (CQ) である。さらにHTLV-1関連脊髄症 (HAM) の治療として副腎ステロイド薬は健康保険の適応となっておらず、治験を行うことでエビデンスを確認する必要がある。

そこで本研究では上記のCQに関する臨床研究を実施し、質の高いエビデンスを創出することを目的とする。これまでの研究により、HTLV-1陽性リウマチ患者のATL発症リスクについて臨床的、ウイルス学的検討を行ったが、結論を得るにはさらに検討が必要と思われた。また抗TNF治療の効果が弱いのではないかと知見を得た。さらに基礎的検討ではIL-6などのサイトカインの重要性が明らかとなった。HAMのステロイド療法については、治験プロトコルが完成したため、事前面談、対面助言、1例目のエントリーを目指している。今後得られた成果を広く情報提供し、HTLV-1陽性の難治性炎症性疾患の診療指針の作成、またHAMに対する副腎ステロイド薬の治験を行うことで、その適応拡大に役立てる。このような研究は国内外を通じて行われておらず、国際的にも重要な成果が得られると期待される。

It is still determining whether human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) positive patients with chronic inflammatory diseases have unique clinical features. Whether these patients have high risk to develop ATL or HAM is also an important question. Patients with HAM are treated with steroid in general practice; however, this treatment is not covered by health insurance because of lack of enough evidence. In this study, we are trying to clarify these important questions. The virological markers of HTLV-1 positive patients with rheumatoid arthritis have been analyzed; however, whether the risk for developing ATL is high or not in these patients was not conclusive. The anti-TNF treatment was less effective to HTLV-1 positive patients than to HTLV-1 negative patients. IL-6 was considered to have important role on it. The protocol for clinical trial of steroid to patients with HAM was prepared and we are going to recruit patients after obtaining official permission for clinical trial. The results of this study will be widely informed to the doctors and patients. We are also trying to make a guideline for the medical practice of HTLV-1 positive chronic inflammatory diseases. This study is unique and we believe that its results will be beneficial internationally.

毛細血管拡張性小脳失調症および DNA 損傷修復異常を基盤とするその類縁疾患の病態解明・診断法の確立及び治療法の開発に関する研究



高木 正稔

Masatoshi Takagi

東京医科歯科大学 発生発達病態学分野・小児科 講師

Assistant Professor, Department of Pediatrics and Developmental Biology, Tokyo Medical and Dental University

Development of diagnostic procedure and therapeutic approach for ataxia telangiectasia and its related diseases

Profile

1992年 順天堂大学医学部卒業
 1998年 順天堂大学大学院医学研究科修了
 2007年 東京医科歯科大学発生発達病態学分野・小児科 助教
 2010年 同 講師
 専門領域: 小児血液腫瘍学

1986 Juntendo University, School of Medicine
 -1992
 1994 Graduate school, Juntendo University, School
 -1998 of Medicine Experience:
 2007 Assistant, Department of Pediatrics and
 -2010 Developmental Biology, Tokyo Medical and
 Dental University
 2010 Assistant Professor
 Research area: Pediatric Hematology-Oncology

Abstract

毛細血管拡張性小脳失調症 (Ataxia telangiectasia : AT) はDNA損傷応答機構 (DDR) にかかわるATMの異常により生じる進行性神経変性疾患で、免疫異常や悪性腫瘍発生を認め、その頻度は約5~10万人に1人とされる。臨床的にATと診断されるものの、ATM変異のないものや、その他の遺伝子変異が原因である症例がみつかった。こういった中でさまざまなDDRに関わる遺伝子が疾患の原因として同定されているが、その表現系は多岐にわたる。これら疾患群は個々の症例数は少ないが、種類は多彩であり、予後や最適の治療法などは殆ど確定されておらず、様々な領域を集約して研究し、対応する必要がある。これら既知の遺伝子の変異によるDDR異常症の解析方法を確立するとともに、数多くの未知の疾患で次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を行った。現在行われている運動失調改善を目的とし、行われたベタメタゾンを用いた臨床試験について途中経過を報告する。また次期臨床試験としてよりステロイドによる副作用をより軽減させるため、ステロイドを吸着させた赤血球を用いた臨床試験を紹介する。こういった神経疾患の多くは感染症を合併し、免疫不全がその背景にあることが予想され、免疫学的な観点から造血細胞移植を含めた治療法の確立を行う。病態の解明として、また基礎研究としてAT患者よりすでに樹立したiPS細胞を用い、機能解析及び遺伝子治療を目指した機能修復実験を行った。

Ataxia-telangiectasia (A-T) is an autosomal recessive disorder characterized by cerebellar ataxia, telangiectases, immune defects, and a predisposition to malignancy. Responsible gene ATM play a critical roles in DNA damage response (DDR). The birth frequency of AT is estimated to be about 1 in 50,000-100,000. Some cases of clinically diagnosed A-T are failed to identification of ATM mutation or misdiagnosed with other DNA damage response related A-T like disease. Because the diseases that developed by the mutation of DDR related gene showed similar clinical feature with A-T. Any relevant methods for diagnosis or clinical intervention has not been established in these orphan diseases. We are setting up the optimized diagnostic procedure, and performed whole exome analysis in these diseases. Clinical trial for A-T using betamethasone has been currently undergone. We are also planning next stage clinical trials using betamethasone absorbed erythrocyte and hematopoietic stem cell transplantation. Basic research using iPS cells derived A-T patients and construction of ATM mini gene for gene therapy has been done.

発作性運動誘発性舞踏 アテトーゼ (PKD) の発症メカニズムの解明 及び新規治療薬の開発



黒 滝 直 弘

Naohiro Kurotaki

長崎大学病院精神神経科 准教授

Associate Professor at Dept. of Neuropsychiatry at Nagasaki University

Investigation of mechanisms underlying the onset of paroxysmal kinesigenic dyskinesia and development of novel therapeutic agents

Profile

1992年 長崎大学医学部卒業
2003年 長崎大学大学院医学研究科修了 博士 (医学)
2008年 長崎大学病院精神神経科准教授～現在に至る
専門領域: 分子精神神経科学

1992 Graduate from Nagasaki University School of Medicine

2003 Postgraduate degree at Nagasaki University

2008 Associate Professor at Dept. of Neuropsychiatry at Nagasaki University

Specialty: Molecular psychiatry

Abstract

発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (PKD) において *PRRT2* 遺伝子以外の原因遺伝子を同定し、現在の治療方法を進展させることである。PKDの原因遺伝子は *PRRT2* であることが報告された。その後、PKDはアレル病が存在すること、*PRRT2* 遺伝子の変異が熱性けいれんや、片側麻痺性片頭痛の原因と報告された。現況で、私達は平成21年の疫学調査を進展させ、これまで不詳であった *PRRT2* 遺伝子の機能解を主とした発症機序そのものの解明が極めて重要であると考えた。患者の血液検体を用いて、*PRRT2* 遺伝子だけではなく全エキソーム解析による遺伝解析を実施し、その結果を用いた診断や重症度分類を作成する点と創薬に詳しい薬学研究者との連携は申請者ならではの独創的な点である。本研究は、長崎大学ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認のもとで実施される単年度研究である。本研究で並行して行われた疫学調査において研究協力が可能と回答した施設に対して、症例の収集を依頼した。血液検体は少なくとも100症例は確保できると見込まれる。症例に対して *PRRT2* 遺伝子の変異解析及び全エキソーム解析を実施し、同定された遺伝子機能を解析し、PKDの新たな診断方法を確立する。一方で長崎大学大学院薬品生物工学研究室において、*PRRT2* 蛋白の機能を解析することによってPKD発症メカニズムを探索し新たな治療薬の開発を目指す。

This study aims to identify a novel causative gene, besides that of *PRRT2*, for paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD) and thereby advance the therapies currently available for PKD. Allelic conditions in PKD have been previously reported, and we believe it is crucial to extend our 2009 epidemiological study to elucidate PKD onset mechanisms, with a focus on as yet unknown functions of *PRRT2*. This unique study will use blood specimens for *PRRT2* and whole exome analysis to establish diagnostic standards and a classification of severity, and will involve collaboration with pharmacologists specialized in drug discovery. This study is a one-year project that will be conducted with approval from the Eethics Committee of Nagasaki University. Specimens will be collected from potential participants, to be identified in a parallel study. At least 100 blood specimens will be collected and tested for *PRRT2* mutations and whole exome analysis. Functions of candidate genes identified will be investigated to establish a novel diagnostic method for PKD. Concurrently, we will analyze *PRRT2* protein functions to unveil the mechanisms underlying PKD onset, ultimately leading to the development of a novel therapy for PKD.