

# 発達障害研究所公開セミナー 2017

## 遺伝子疾患の治療展望

日 時： 平成29年12月26日（火）午後1時～5時10分  
会 場： 愛知県心身障害者コロニー 総合管理事務所1階 講堂

13:00 開会挨拶

13:05 山田 憲一郎 (愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 主任研究員)  
「バリン代謝異常症の病態解明と治療へのアプローチ」  
座長 乾 幸二 (機能発達学部兼教育福祉学部 部長)

13:50 辻村 啓太 (名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野 特任助教  
高等研究院(兼務))  
「レット症候群の新たな分子病態メカニズム」  
座長 榎戸 靖 (病理学部 室長)

14:50 休 憩

15:05 村松 慎一 (自治医科大学 内科学講座 特命教授)  
「AAV ベクターによる遺伝子治療」  
座長 浅井 真人 (周生期学部 部長)

16:05 斉藤 邦明 (藤田保健衛生大学大学院医療科学専攻 病態制御解析学 教授)  
「抑うつ発症のリスクファクターとしてのトリプトファン  
キヌレニン経路の変動」  
座長 永田 浩一 (副所長・神経制御学部兼遺伝学部 部長)

17:05 閉会挨拶

## バリン代謝異常症の病態解明と治療へのアプローチ

山田 憲一郎

(愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 主任研究員)

遺伝学部では、出生時に筋緊張低下、発達遅滞、両側基底核病変等が見られる複数の Leigh 脳症患者の遺伝子解析を行い、アミノ酸バリンの代謝経路にある酵素である short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1) や 3-Hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCH) の遺伝子に、病因となる遺伝子変異を同定しました。同定した変異は、ECHS1 と HIBCH の酵素活性を低下させ、患者の細胞内ではミトコンドリア内にバリン代謝経路の中間産物である methacrylyl-CoA が蓄積すると考えられました。methacrylyl-CoA は細胞内でチオール(SH)化合物（還元型グルタチオン等）やタンパク質の SH 基と不可逆的に結合するので、細胞に重篤な機能障害を生じる化合物です。すなわち、これら 2 つのバリン代謝異常症では、methacrylyl-CoA の蓄積が発症の主要な原因と考えられました。また、本症の治療法の開発を目指して、1) methacrylyl-CoA の産生を減らす。2) methacrylyl-CoA を代謝（無毒化）する。という発想に基づいて解析を行いました。これらの結果の本症の治療法への可能性について議論させていただきます。

### 略歴

平成 3 年 名古屋市立大学薬学部卒業

平成 8 年 名古屋市立大学大学院薬学研究科博士後期課程修了

平成 8 年 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所遺伝学部門 研究員

平成 11 年 フランス国立科学研究センター細胞分子生物学研究所

平成 12 年 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所遺伝学部門 研究員

平成 19 年 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所遺伝学部 主任研究員

## レット症候群の新たな分子病態メカニズム

辻村 啓太

(名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野 高等研究院[兼務])

レット症候群は女兒に起こる進行性の神経発達障害であり、自閉スペクトラム症、知能や言語・運動能力の発達遅延、てんかん、中枢性呼吸障害等を呈する、約 10,000 人に 1 人の頻度で発症する指定難病です。その発症は、X 染色体上の単一遺伝子 MECP2 の変異により発症することが知られています。さらに、この MECP2 遺伝子変異は、統合失調症や自閉スペクトラム症等の種々の精神疾患の発症にも深く関与することが報告されています。したがって、これらの MECP2 異常から精神神経疾患に至る病態の全容が解明されれば、より広範な精神神経疾患の分子病態の理解や治療法開発に繋がることが期待されます。しかしながら、MECP2 変異により精神神経疾患が引き起こされる分子基盤は依然として大部分が明らかになっていません。

本セミナーでは、最近我々のグループが明らかにしたレット症候群の原因遺伝子産物 MeCP2 タンパク質の新規分子機能、およびレット症候群病態に重要なシグナル経路について紹介し、我々が同定した MeCP2 の標的因子の生理的役割、ならびにそれらを基盤とする新たなレット症候群の治療戦略の可能性について議論させていただきます。

### 略歴

平成 17 年 東京理科大学理学部化学科卒業

平成 22 年 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 博士後期課程修了

平成 22 年 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 博士研究員

平成 25 年 九州大学大学院医学研究院基盤幹細胞学講座 特任助教

平成 27 年 名古屋大学大学院医学系研究科神経情報薬理学講座 特任助教

平成 29 年 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 特任助教 高等研究院(兼務)

## AAV ベクターによる遺伝子治療

村松 慎一

(自治医科大学 内科学講座 神経内科部門、東京大学医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター)

アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターは、神経細胞に効率よく遺伝子を導入し、長期間(15年以上)発現が持続する。神経科学の基礎研究では、**Optogenetics**における光感受性チャンネル分子の発現や、*in vivo*ゲノム編集におけるCAS9導入ベクターとしても頻用されている。これまでパーキンソン病、血友病、網膜色素変性症など183件の臨床試験が実施されているが、ベクターに起因する重篤な有害事象は報告されていない。Parkinson病に対しては、L-dopaをドパミンに変換する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)の遺伝子を被殻へ導入する遺伝子治療の臨床研究が行われている。この治療が運動機能の回復に有効なことは、AADC欠損症の小児に対する遺伝子治療でも示された。血液脳関門・髄液脳関門を通過し中枢神経の広範な領域に遺伝子導入可能なAAVベクターが開発され、筋萎縮性側索硬化症(ALS)やムコ多糖症などの遺伝子治療が臨床開発段階に入っている。今後、小児の多くの疾患に遺伝子治療の適応が広がると期待される。

### 略歴

- 1983年 自治医科大学 医学部卒
- 1991年 自治医科大学 大学院卒
- 1992年 群馬県長野原町僻地診療所長
- 1995年 米国 NIH, NHLBI, Visiting Associate
- 1997年 自治医科大学 神経内科学 助手
- 2004年 同 神経内科学 助教授
- 2008年 同 地域医療学センター東洋医学部門 特命教授  
同 神経内科学 特命教授 (兼任)
- 2014年 東京大学医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター 特任教授 (兼任)  
日本医科大学 (生化学): 非常勤講師  
(株)遺伝子治療研究所: 取締役

## 抑うつ発症のリスクファクターとしてのトリプトファンキヌレニン経路の変動

斉藤邦明

(藤田保健衛生大学大学院医療科学専攻 病態制御解析学/先進診断システム探索研究部門)

トリプトファン(Trp)をキヌレニン(KYN)に代謝する酵素としては Indoleamine 2, 3-dioxygenase(IDO)と Tryptophan 2, 3-dioxygenase(TDO)が知られている。どちらも同じ経路を代謝する酵素であるがTDOは主に肝臓に存在しグルココルチコイドなどのホルモンで誘導される。一方、IDO1はインターフェロン(IFN)- $\gamma$ などの種々炎症性サイトカインやリポポリサッカライドによって酵素誘導され、抗原提示細胞(樹状細胞やマクロファージ等)をはじめ上皮細胞や腫瘍細胞などで強発現する免疫関連分子として、さらにはNOとの相互作用することで知られる。また、Trp代謝産物は様々な生理活性を有し、キヌレン酸(KA)は $\alpha 7$ ニコチン受容体のアンタゴニスト、3ヒドロキシキヌレニンはサイトカイン産生調節などの免疫系に関与する。また、KYN及びKAは、ダイオキシシンに代表される様々な外因性・内因性由来の環境応答因子として作用する芳香族炭化水素受容体(AhR)のリガンドとしての役割も報告されている。すなわち、Trp-KYN経路の代謝が変動することにより、様々な生体反応を引き起こす可能性があることを示唆している。我々は、遺伝子組み換え動物および臨床サンプルの解析により、炎症性サイトカインと抑うつ発症との関係について明らかにした。本セミナーでは、Trp代謝関連酵素の遺伝子欠損動物モデルを用いた病態解析および臨床サンプルの解析結果を紹介し、炎症性サイトカインと抑うつ発症との関係について述べさせていただく予定です。また、脳神経疾患におけるTrp代謝関連酵素が創薬のターゲットとして有用かどうかについても議論させていただきたい。

### 略歴

昭和58年 藤田保健衛生大学医学部内科学研究員 (昭和60.3まで)  
昭和元年 藤田保健衛生大学医学部総合医科学研究所 研究員 (平成元11まで)  
平成元年 米国国立衛生研究所(米国NIH) 研究員 (平成6.3まで)  
平成6年 岐阜大学医学部 助手(臨床検査医学)(平成9.9まで)  
平成9年 岐阜大学医学部附属病院 講師(検査部)  
平成9年 岐阜大学医学部附属病院検査部 副部長(併任)(平成14.8まで)  
平成14年 米国国立衛生研究所 上席研究員(Laboratory of Neurotoxicology, NIMH)(プロテオームプロジェクトマネージャー)(平成16.8まで)  
平成16年 岐阜大学大学院医学系研究科 准教授(病態情報解析医学)  
平成19年 京都大学大学院医学研究科 教授(人間健康科学)  
平成27年 京都大学名誉教授  
平成27年 藤田保健衛生大学大学院医療科学専攻 教授  
平成28年 藤田保健衛生大学 学長補佐(兼任)  
藤田保健衛生大学医療科学部放射線学科 学科長(兼任)  
藤田保健衛生大学研究推進支援センター・  
共同利用推進施設(兼任)