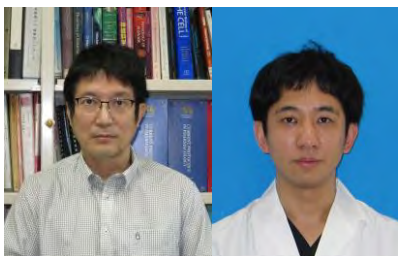
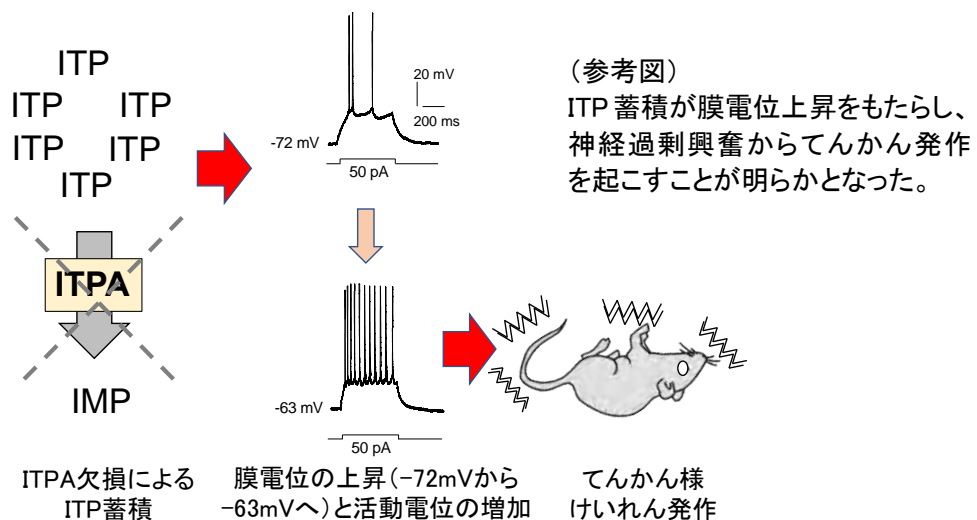


**難病の早期乳児てんかん性脳症のメカニズムを解明
～ 日本人に多い遺伝子型との関係が注目 ～**

九州大学生体防御医学研究所の土本大介助教と古賀祐一郎大学院生（研究当時）らのグループは、日本大学、安田女子大学、名古屋大学との共同研究で、難病の早期乳児てんかん性脳症(EIEE)^{*1}の一種であるEIEE35の発症の原因を、マウスモデルを用いて明らかにしました。

このマウスでは、イノシン三リン酸分解酵素(ITPA)遺伝子の変異によりイノシン三リン酸^{*2}が蓄積し、神経細胞の膜電位^{*3}を低く維持できないことで脳が興奮し易い状態になり、てんかん発作を起こしていました。EIEEの原因遺伝子としては、神経細胞の膜電位に直接関わるイオンチャネルの遺伝子変異が複数知られており、それらはチャネル病と呼ばれます。しかし、イオンチャネル以外の遺伝子が原因のEIEEもあり、その多くは発症メカニズムがわかっていませんでした。今回の結果は、イオンチャネル遺伝子以外の遺伝子変異でも、膜電位変化をもたらすことで神経細胞が興奮しやすくなり、てんかん性脳症へとつながることを示しており、非チャネル型のてんかん性脳症の原因解明と治療につながる事が期待されます。

日本人には、ITPA遺伝子の産物であるイノシン三リン酸分解酵素の活性が10%程度と低い人が比較的多いとされています。その人たちは通常は健康ですが、赤血球にはイノシン三リン酸が蓄積していることが報告されており、他の遺伝子背景や健康状態によってはEIEE35のように神経が興奮しやすい性質を持つ可能性が考えられ、今後のさらなる研究が期待されます。本研究成果は2020年11月19日午前9時(米国東部標準時)に米国科学雑誌JCI Insightに掲載されました。



土本助教(左)と古賀元大学院生(右)

研究者からひとこと：

我々の体の中にたくさん存在して調味料としても使われるイノシン三リン酸にリン酸が2つ付いただけでイノシン三リン酸になります。そのような分子が溜まることでこれほど大きな影響を与えるのは驚きでした。日本人の50人に1人はこの分子の分解活性が低いとされています。我々の健康や疾患との関係がさらに解明されるように研究を進めたいと思っています。

【お問い合わせ】 生体防御医学研究所 助教 土本大介
TEL:092-642-6802 FAX:092-642-6804
Mail:daisuke@bioreg.kyushu-u.ac.jp

【用語解説】

*1 EIEE： 早期乳児てんかん性脳症 (Early Infantile Epileptic Encephalopathy)。生後数週間以内の乳児早期に発症する難治性のてんかん。多くの原因遺伝子が判明しており ITPA 遺伝子もその一つ。発症機構が未解明なものが多い。

*2 イノシン三リン酸： 通常はイノシン三リン酸分解酵素 (ITPA) により分解されるため生体内に存在しないが、ITPA が欠損すると蓄積する。その構造は ATP (アデノシン三リン酸) や GTP (グアノシン三リン酸) といった正常プリンヌクレオチド分子と非常に似ている。そのため、ATP や GTP の邪魔をする可能性がある。

*3 膜電位：細胞膜内外の電位差。神経細胞における膜電位上昇は興奮につながる。

【背景】

早期乳児てんかん性脳症 (EIEE) は乳児期に発症する重篤な脳症であり、様々な遺伝子の変異が発症に関わっており原因遺伝子の種類によって分類されます。その中でも EIEE35 は、2015 年に初めて報告され、脳症以外にしばしば拡張型心筋症も併発し予後が悪い遺伝子です。原因は ITPA 遺伝子の欠損による酵素イノシン三リン酸分解酵素 ITPA の活性低下であり、基質であるイノシン三リン酸の蓄積が確認されています。しかし、なぜてんかん性脳症を発症するのかメカニズムが不明であり有効な治療法もありませんでした。

【研究内容】

土本助教らは、ITPA 活性が欠損すると、神経細胞の静止膜電位の上昇 (脱分極) を引き起こして神経細胞が興奮し易い状況になり、てんかん性脳症に繋がっていると考えられることを、遺伝子改変マウスを用いて明らかにしました。

ヒトの ITPA 遺伝子にはタンパク質比活性が 50% に、タンパク質発現量が 10% に減少する多型 (rs1127354) マイナーアレルが知られており、世界の中でも日本人でその頻度が高いことが分かっています (アレル頻度 0.148 : ゲノム多様性統合データベースより)。日本人の 50 人に 1 人はこのアレルをホモで持つため、細胞中の ITPA 酵素活性が 10% 以下に減少する可能性があります。

【研究グループ】

- 九州大学 生体防御医学研究所 脳機能制御学分野
土本大介助教、古賀祐一郎大学院生 (研究当時)、アボルハッサニ・ノナ研究員、米嶋康臣大学院生 (研究当時)、作見邦彦准教授、中別府雄作教授
- 日本大学 歯学部 生理学分野
林良憲准教授
- 安田女子大学 薬学部 薬理学分野
中西博教授
- 名古屋大学 大学院医学系研究科 病理病態学講座生体反応病理学/分子病理診断学
豊國伸哉教授

【発表論文】

論文名 : Neural stem cell-specific ITPA deficiency causes neural depolarization and epilepsy
著者名 : Yuichiro Koga, Daisuke Tsuchimoto, Yoshinori Hayashi, Nona Abolhassani, Yasuto Yoneshima, Kunihiro Sakumi, Hiroshi Nakanishi, Shinya Toyokuni, Yusaku Nakabeppu
雑誌名 : *JCI Insight*. 2020;5(22):e140229 (doi.org/10.1172/jci.insight.140229)

【研究助成】

本研究は、JSPS 科学研究費補助金 (科研費課題番号 JP23117713、JP16H06276 [AdAMS]、JP18K06960 [土本大介]、ならびに JP17H01391 [中別府雄作]) の支援を受けて行われました。