

平成21年 5月 30日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2006～2009

課題番号：18790747

研究課題名（和文） レット症候群の脳内アミン代謝異常に基づく治療法の開発

研究課題名（英文） Development of new treatments based on brain biogenic amine metabolism abnormalities.

研究代表者

井手秀平 (IDE SHUHEI)

国立精神神経センター 神経研究所 疾病研究第二部 協力研究員

研究者番号：80425701

研究成果の概要：

我々はレット症候群モデルマウスにおいて脳内アミン濃度増加が障害されることを示したが、本研究により各モノアミン神経細胞数の減少は伴わないことが示された。これらの神経細胞の発生に *Mecp2* 遺伝子欠損は影響を与えないがその後の成熟が障害されていると予想に矛盾しない結果であった。またモデルマウスにおいて脳内葉酸濃度の減少傾向を認めたが、ロイコボリン投与において症状出現、脳重量、脳内モノアミン濃度は改善しなかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,400,000	0	1,400,000
2007年度	1,000,000	0	1,000,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	300,000	3,700,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：小児科学

キーワード：レット症候群、*Mecp2*、モノアミン

## 1. 研究開始当初の背景

レット症候群の原因遺伝子として *MECP2* が同定されたが、全身に発現する転写抑制遺伝子である *MECP2* 遺伝子の異常でなぜ中枢神経にはほぼ特異的に障害を引き起こすのかは不明であり、有効な治療法も確立されていない。現在では疾患モデルマウスとして、*mecp2-null* マウスが作成され実験に用いられており、病態解明や治療法開発の手段として用いられている。

臨床症状や電気生理学的研究からはモノアミン神経系の障害が想定されていた。我々は2005年にレット症候群モデルマウスにおいてモノアミン・セロトニンの脳内濃度の発達に伴う増加が病初期より障害されていることを示した。

## 2. 研究の目的

特にモノアミン、セロトニン神経系に注目し、レット症候群における中枢神経障害の機

序を明らかにすること、さらに治療法を検討することを目的とした。また特に代謝経路からモノアミンと関連の深い葉酸の投与も検討した。

### 3. 研究の方法

(1) モデルマウスにおけるアミン神経系の病理学的検討：脳内アミン濃度増加が障害されることに対応する病理学的な変化を脳幹の免疫組織化学的方法で検討した。6週齢での野生型マウスと *Mecp2* 欠損マウスを用いた。Trosine hydroxylase, triptophan hydroxylase, dopamine  $\beta$  hydroxylase, に対する抗体を用いた免疫染色を行い、黒質、青班核、縫線核における各モノアミン神経の細胞数を計測した。

(2) 脳内葉酸濃度測定：6週齢の *mecp2-null* マウスと野生型マウスにおいて、脳内葉酸濃度を乳酸菌を用いたアッセイ系を用いて葉酸濃度測定をおこなった。

(3) ロイコボリン腹腔内投与による治療実験：日令 14 から 4 週間、モデルマウスと野生型マウスにロイコボリン 20mg/kg およびプラセボ（生理食塩水）を 1 日 1 回腹腔内投与を行い、症状の出現、6 週齢における脳重量と脳内アミン濃度測定をおこなった。

### 4. 研究成果

(1) モデルマウスにおけるアミン神経系の病理学的検討：モデルマウスと野生型マウスで黒質、青班核、縫線核の各モノアミン・セロトニン神経細胞数の有意な減少はみられなかった。これらの神経細胞の発生に *Mecp2* 遺伝子欠損は影響を与えないがその後の成熟が障害されていると予想に矛盾しない結果であった。

(2) 脳内葉酸濃度測定：脳内葉酸濃度はモデルマウスで低い傾向があったが統計的有意差は認めなかった ( $0.53 \pm 0.03$  /  $0.85 \pm 0.19$  nmol/g-tissue,  $p=0.06$ )。

(3) ロイコボリン腹腔内投与による治療実験：ロイコボリン腹腔内投与により、モデルマウスでの症状の一つである *hind limb clasp*ing の出現は抑制されなかった。脳重量および脳内モノアミン濃度に関しても改善は認められなかった。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

Ide S, Itoh M, Goto YI. Intraperitoneal injection of folinic acid (LEUCOVORIN) did not improve abnormalities in brain weight growth and brain biogenic amine concentrations in *mecp2-null* mouse. 10th international child neurology congress. June 12, 2006, Montreal, Canada.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

井手秀平 (IDE SHUHEI)

国立精神神経センター 神経研究所 疾病研究第二部 協力研究員  
研究者番号：80425701

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

伊藤雅之 (ITOH MASAYUKI)

国立精神神経センター 神経研究所 疾病研究第二部 室長