

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09460

研究課題名(和文) 小児タオパチーに伴うてんかん原性病変におけるてんかん原性獲得機序の解明

研究課題名(英文) Epileptogenetic mechanism in parenchymal lesions associated with infantile tauopathies

研究代表者

花谷 亮典 (HANAYA, Ryosuke)

鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授

研究者番号：60304424

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：Infantile tauopathiesによる頭蓋内病変(限局性皮質形成異常症、結節性硬化症、片側巨脳症、神経節細胞腫)を伴う薬剤抵抗性てんかんでは、てんかん原性となる皮質病変でミクログリアの活性化が認められた。同部位では炎症を示すHGMB-1の発現や、dysmorphic neuronの存在が顕著であった。Tau蛋白とmTORは、症例毎に発現の差がみられた。

また、頭蓋内病変では、薬剤抵抗性てんかんを呈する患者の60%以上でメチオニンPETの集積亢進がみられるが、Tau蛋白やmTORの発現と、メチオニン集積や形成異常部位特異性・局所ミクログリア活性化との間に明確な相関は検出できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非腫瘍性病巣ではメチオニンが高集積を示すことを発見し、その機序として、てんかん原性を形成する局所炎症反応の亢進・ミクログリアの活性化に注目してきた。Infantile tauopathy群にみられるSC1/TSC2遺伝子異常により誘導されるmTORやTauの異常は、皮質形成異常領域でのてんかん原性獲得過程で、局所炎症を介しすることが示唆された。Infantile tauopathyに伴うてんかんは、遺伝子異常を背景としながらも、局所のコントロールによりてんかん発作の抑制が可能な疾患群であることを支持し、こうした疾患群ではメチオニンPETがてんかん原性領域の検出に適していることを示した。

研究成果の概要(英文)：In drug-resistant epilepsy associated with intracranial lesions (focal cortical dysplasia, tuberous sclerosis, unilateral megalencephaly, gangliocytoma) due to infantile tauopathies, microglial activation was observed in the epileptogenic cortical lesions. Tau protein and mTOR were differentially expressed in each case.

In intracranial lesions, methionine PET showed increased accumulation in more than 60% of patients with drug-resistant epilepsy infantile tauopathies, but no clear correlation was detected between Tau protein or mTOR expression and methionine accumulation, dysplastic site specificity, or local microglial activation.

研究分野：脳神経外科学分野

キーワード：てんかん原性 mTOR Tauタンパク ミクログリア

## 1. 研究開始当初の背景

Tau タンパクは、細胞骨格を形成する微小管の重合を促進したり安定化する役割を果たす微小管結合タンパクである。リン酸化を受けて不溶性になった Tau タンパクが細胞内に異常蓄積することが、その発症機序となる疾患を総称して tauopathy と呼ぶ。成人ではアルツハイマー症における神経原繊維変化として知られている。小児では infantile tauopathies として、結節性硬化症・限局性皮質形成異常症・片側巨脳症・神経節細胞腫など TSC1/TSC2 に関連する大脳皮質形成異常の発生に関与する。我々は、難治性のてんかんを有する infantile tauopathies 群において、Met-PET がそれらのてんかん原性領域で高集積を呈することを見出した。Met-PET はアミノ酸合成の開始コドンであるメチオニンをトレーサーとして、主に低分化神経膠腫や glioneural tumor の診断に用いられている。そのため、てんかん原性を有する実質病変周囲で、てんかん原性の形成に伴う何らかのアミノ酸合成が亢進していることが考えられる。Met-PET の高集積は、(1) 広範な形成異常の一部に限局することがある、(2) 複数の皮質結節がある中で1つの結節だけが集積を示す、(3) 薬剤抵抗性焦点性てんかんを呈さない場合には集積亢進を伴わない、などの傾向を有している。そのため、mTOR や Tau タンパクの過剰発現や過剰リン酸化は、てんかん原性領域でより過剰な異常が生じ、てんかん原性領域の形成に関わっていることが推測される。

てんかんの発現に際しては、興奮性・抑制性神経伝達物質の代表であるグルタミン酸・GABA の不均衡やシナプス外動態、その他の神経伝達物質やチャネルなどの影響が示されている。また近年では、てんかん焦点部位では局所の炎症性変化や血管新生が生じており、ミクログリアの Toll 様受容体 (TLR) のサブタイプを介して、神経伝達物質の不均衡やサイトカインがこうした細胞障害を誘発する報告や、反対に細胞保護作用を示す可能性が報告されている。我々も、Met が高集積する機序を検索する中で、てんかん原性領域において、形態的に活性化型と考えられるミクログリアの増加と dysmorphic neuron が顕著に存在することを確認しており、これらはそれぞれ mTOR の過剰発現と Tau のリン酸化により誘発されると推測される。

そこで、infantile tauopathies のてんかん原性領域において、mTOR や Tau の発現が過剰に亢進し、活性化ミクログリアから放出されるサイトカインが細胞障害性に作用することでてんかん原性を獲得する作用について検討した。

## 2. 研究の目的

本研究では、薬剤抵抗性てんかんを伴う infantile tauopathies 群のてんかん原性領域で、局所的に発現が亢進した mTOR や Tau が、活性化ミクログリアによる細胞障害機構を介しててんかん原性獲得に関与しているという仮説の検証を目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 組織学的・分子生物学的検討により、てんかん原性領域形成で増加した活性化ミクログリアは組織障害的か保護的に作用しているかを明らかにする。

(2) SC1/TSC2 遺伝子異常により誘導される mTOR や Tau の異常が、形成異常部位で特徴的に発現し、局所のミクログリアの活性化と関連しているか否かを確認する。

(3) Met-PET による Met 高集積領域と組織検索上の異常部位との相関を検討する。

#### 4 . 研究成果

Infantile tauopathies に伴う頭蓋内病変( 限局性皮質形成異常症、結節性硬化症、片側巨脳症、神経節細胞腫 ) を伴う薬剤抵抗性てんかん症例では、てんかん原性領域と考えられる皮質病変部において、免疫組織染色上でミクログリアの活性化が認められた。また、同部位では炎症を示す HGMB-1 の発現や、dysmorphic neuron の存在が顕著であった。特に、手術遂行の上で、切除範囲にてんかん原性・非てんかん原性の 2 つの結節が含まれた結節性硬化症の症例において、てんかん原性結節と非てんかん原性結節との比較を行うことができ、そこで、てんかん原性結節では HGMB-1 の発現や dysmorphic neuron の存在がより顕著であることが確認できた。

Tau 蛋白と mTOR は、免疫組織染色上では、症例によって発現に差があることが認められた。

また、Infantile tauopathies に伴う頭蓋内病変では、薬剤抵抗性てんかんを呈する患者の 60% 以上でメチオニン PET の集積亢進がみられるが、Tau 蛋白や mTOR 発現とメチオニン PET の集積とに明らかな傾向は見られなかった。また、現段階では、Tau 蛋白や mTOR の発現は形成異常部位特異性や、局所ミクログリアの活性化との明確な相関は検出できなかった。

DNA の検討については、明確な傾向を確認できなかった。適切な保存状態の検体だけを対象として、今後改めて検討を行いたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 比嘉那優大、赤羽俊章、横山勢也、米澤大、内田裕之、瀧田大治、霧島茉莉、谷本昭英、花谷亮典、吉本幸司
2. 発表標題 IDH wild-type GBMにおけるPDGFRA amplificationおよびMGMTpの予後への影響
3. 学会等名 第40回日本脳腫瘍病理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 増田圭亮、比嘉那優大、赤羽俊章、馬場眞吾、八代一孝、米澤大、内田裕之、高城朋子、吉本幸司、谷本昭英、花谷亮典
2. 発表標題 Diffuse gliomaにおけるMET-PET及びFDG-PETと分子学的特徴の多施設での検討
3. 学会等名 第22回日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	坂元 顕久  (SAKAMOTO Akihisa)  (30404479)	鹿児島大学・医歯学域医学系・助教   (17701)	
研究分担者	細山 浩史  (HOSOYAMA Hiroshi)  (70593648)	鹿児島大学・医歯学域医学系・助教   (17701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉本 幸司  (YOSHIMOTO Koji)  (70444784)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授    (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関