

自己評価報告書

平成23年 3月31日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20390293

研究課題名(和文) 急性壊死性脳症と痙攣重積型急性脳症の病因・病理・病態

研究課題名(英文) Etiology, pathology and pathogenesis of acute necrotizing encephalopathy and acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus

研究代表者

水口 雅 (MIZUGUCHI MASASHI)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：20209753

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児神経学、急性脳症

1. 研究計画の概要

(1) 病因に関する研究

急性壊死性脳症および痙攣重積型急性脳症の症例の末梢血 DNA 検体を全国の小児医療施設から入手し、候補遺伝子の解析を行う。

a. 遺伝子多型：*CPT-II* (ミトコンドリア脂質代謝酵素)、*ADORA2A* (アデノシン受容体) 遺伝子を中心に SNP 解析を行い、症例と日本人対照例 (健康成人 200 人) との間で遺伝子型の頻度を比較、検討する。

b. 遺伝子変異：*RANBP2* (家族性再発性急性壊死性脳症の原因遺伝子) および *SCN1A*、*SCN2A* (電位依存性 Na チャネルサブユニット) を中心に、症例の遺伝子解析を行う。

(2) 病理に関する研究

急性壊死性脳症および痙攣重積型急性脳症の剖検例脳標本を全国の共同研究施設から入手し、免疫病理学に病態を探索する。

2. 研究の進捗状況

(1) 検体の収集状況

急性壊死性脳症および痙攣重積型急性脳症の遺伝子解析は、日本小児神経学会の支援する共同研究として認可された。末梢血 DNA 検体の収集は順調に進み、平成 22 年度末までに急性壊死性脳症約 20 例、痙攣重積型急性脳症約 80 例の検体を収集することができた。ゲノム DNA を抽出後、匿名化して東京大学に凍結保存した。いっぽう急性壊死性脳症の罹病率の減少、痙攣重積型急性脳症の死亡率の低さのため、新たな剖検例の集積は進んでいない。したがって本研究では病因に関する研究にエフォートのほとんどを集中した。

(2) 遺伝子解析の成果

遺伝子研究では *CPT-II* の熱感受性多型を

解析し、これが急性壊死性脳症と痙攣重積型急性脳症の両方のリスクファクターであることを発見し、論文発表した。*RANBP2* 遺伝子解析では、日本人の急性壊死性脳症 (家族歴がなく、再発もない) で変異が見いだされなかったこと、欧州の症例では見いだされることを確認した。アデノシン受容体の 1 種である *ADORA2A* 遺伝子の SNPs が痙攣重積型のリスクファクターであることを世界で初めて発見し、遺伝子型の違いによる発現レベルの差も観察した。現在、その機能解析を進めている。Na チャネル遺伝子解析では、急性脳症 90 症例中に 3 例の *SCN1A* 遺伝子変異を見だし、同変異がさまざまなタイプのでんかん・急性脳症の一因であることを証明した。また 1 例で *SCN2A* 遺伝子変異を見いだしたが、これも世界初の知見である。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

CPT-II、*ADORA2A*、*SCN1A*、*SCN2A* 遺伝子など、ターゲットとした遺伝子の多くが実際に急性壊死性脳症ないし痙攣重積型急性脳症の発症に関与しているという証拠をつかむことができた。とりわけ *ADORA2A* に関しては世界に先駆けて、独創的な成果を得ることができた。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 研究のまとめと論文化

SCN1A、*SCN2A* に関しては既に論文を執筆ないし投稿中である。*ADORA2A* に関しては機能解析を推進し、多方面からの解析結果を揃えて論文化する。*RANBP2* に関しては、変異のみでなく多型に対しても検討を加え

て、その成果を発表する。

(2) 中・長期的な展望

本研究の期間内は候補遺伝子アプローチにエフォートを集中する。しかし将来的にはゲノムワイド解析に移行する必要がある。これに向けた戦略（検体の収集と分類、共同研究組織）を練って次ステップの研究に移行する。

5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕（計8件）

- 1) Shinohara M, Saitoh M, Takanashi JI, Yamanouchi H, Kubota M, Goto T, Kikuchi M, Shiihara T, Yamanaka G, Mizuguchi M. Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. Brain and Development in press. (査読有)
- 2) 水口雅. 急性脳症の治療. 日本小児科学会雑誌 2010; 114(9): 1381-1388. (査読無)
- 3) 森島恒雄, ほか 31 名 (6 番目). インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】. 小児科臨床 2009; 62(11): 2483-2528. (査読無)
- 4) Okumura A, Mizuguchi M, et al. Delirious behavior in children with acute necrotizing encephalopathy. Brain and Development 2009; 31(8): 594-599. (査読有)
- 5) Sato A, Mizuguchi M, et al.. Cortical gray matter lesions in acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus. Brain and Development 2009; 31(8): 622-624. (査読有)
- 6) Okumura A, Abe S, Kidokoro H, Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy: a comparison between influenza and non-influenza cases. Microbiology and Immunology. 2009; 53(5): 277-280. (査読有)
- 7) Okumura A, Mizuguchi M, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. Brain and Development 2009; 31(3): 221-227. (査読有)
- 8) 山内秀雄, 塩見正司, 栗屋豊, 水口雅. 脳炎脳症-最近の話題-. 脳と発達 2009; 41(2): 124-126. (査読無)

〔学会発表〕（計5件）

- 1) 水口雅: インフルエンザ脳症の最新情報. 第52回日本小児神経学会総会シンポジウム, 福岡 (福岡国際会議場), 2010年5月22日
- 2) 水口雅: [小児神経学会が支援する共同研究]急性脳症の分子遺伝学的病態解析. 第52回日本小児神経学会総会モーニング教育セミナー 福岡 (福岡国際会議場), 2010年5月22日
- 3) 水口雅: 急性脳症の治療. 第113回日本小児科学会学術集会、盛岡 (盛岡市民文化ホール)、2010年4月25日
- 4) 齋藤真木子, 佐藤敦志, 高橋寛, 三牧正和, 岡明, 水口雅: テオフィリン関連けいれんの遺伝的素因について. 第112回日本小児科学会学術集会, 奈良 (奈良県文化会館), 2009年4月17日
- 5) 水口雅: 急性脳症の分類と病態. 第111回日本小児科学会学術集会シンポジウム, 東京 (東京国際フォーラム), 2008年4月26日

〔図書〕（計7件）

- 1) 水口雅. 急性脳炎・脳症. 五十嵐隆, 細矢光亮 (編) 小児科臨床ピクシス 25: 小児感染症-最新カレンダー&マップ, 中山書店, 2011, pp.40-45.
- 2) 水口雅. 脳症の診断・治療. 菅谷憲夫 (編) インフルエンザ診療ガイド 2010-11、日本医事出版社, 2010, pp. 52-57.
- 3) 水口雅. 急性脳症. 五十嵐隆 (編) 総合小児科診療のための小児科学レビュー 2010、総合医学社、2010, pp. 85-91.
- 4) 水口雅. 小児の急性脳症 (Reye 症候群を含む) 金澤一郎, 永井良三 (編) 今日の診断指針第6版、医学書院、2010, pp. 1844-1846.
- 5) 水口雅. Reye 症候群. 小児科診療編集部 (編) 小児の症候群、診断と治療社、2009, p. 358.
- 6) 水口雅. 脳炎・脳症. 山田至康 (編) フローチャート 小児救急-緊急度に応じた診療の手順-、総合医学社、2009, pp. 184-188.
- 7) 水口雅. 脳炎・脳症. 救急・集中治療編集部 (編) 小児救急 Q&A-適切な初期対応のために-、総合医学社、2008, pp. 1527-1533.

〔その他〕

ホームページ情報 (急性脳症に関する研究成果、インフルエンザ脳症ガイドライン) 東京大学発達医科学 HP (<http://www.development.m.u-tokyo.ac.jp/>)