

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07984

研究課題名（和文）良性成人型家族性ミオクローヌステんかんと慢性精神病の併発に関する研究

研究課題名（英文）Study on the Co-occurrence of Benign Adult Familial Myoclonic Epilepsy and Chronic Psychosis

研究代表者

吉野 相英 (Yoshino, Aihide)

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・精神科学・教授

研究者番号：20191629

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）：良性成人型家族性ミオクローヌステんかん（BAFME）は、日本を含むアジア地域で高頻度に見られる皮質振戦やミオクローニー発作を特徴とする遺伝性疾患である。近年、BAFME患者において抑うつや不安などの精神障害が高頻度で認められることが示唆されており、遺伝的要因の解明が求められている。本研究では、BAFME患者およびその家族における精神障害の併存を調査し、SAMD12、TNRC6A、RAPGEF2遺伝子のリピート長との関連性を解析した。その結果、本研究の対象者については、これらの遺伝子変異とBAFME発症との相関が認められず、これらの遺伝子が寄与しない異なる病態形成機序の存在が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、良性成人型家族性ミオクローヌステんかん（BAFME）と関連すると考えられていたSAMD12、TNRC6A、RAPGEF2遺伝子変異が、本研究の対象者では発症に寄与しないことが示されたことから、現時点でBAFMEと診断される患者集団には複数の病態形成経路の存在が示された。このことから、発症メカニズムに関する新たな経路の探索が必要であることを示した。BAFMEの根本的な理解が進むことで、将来的な治療法の開発に繋がることに期待ができる。

研究成果の概要（英文）：Benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME) is a hereditary disorder characterized by cortical tremors and myoclonic seizures, prevalent in Asian regions, including Japan. Recent studies suggest a high comorbidity of psychiatric disorders, such as depression and anxiety, among BAFME patients, necessitating the elucidation of genetic factors. This study investigated the coexistence of psychiatric disorders in BAFME patients and their families, analyzing the association with repeat lengths in the SAMD12, TNRC6A, and RAPGEF2 genes. Our findings revealed no correlation between these genetic mutations and BAFME manifestation in the participants in the present study implying the existence of distinct pathogenic mechanisms independent of these genes' contributions.

研究分野：精神医学

キーワード：良性成人型家族性ミオクローヌステんかん 遺伝 SAMD12 TNRC6A RAPGEF2

1. 研究開始当初の背景

良性成人型家族性ミオクローヌステんかん (BAFME) は、常染色体優性遺伝によって発症する指定難病であり、若年成人期以降に生じる皮質振戦、ミオクローニー発作、稀発強直間代発作 (GTC) を特徴とする。BAFME は日本を含むアジア地域で高頻度に見られる疾患であり、その原因遺伝子として *SAMD12*、*TNRC6A*、*RAPGEF2* が同定されている。これらの遺伝子のイントロン領域における異常なリピート拡大が発症や重症化に関連に寄与することが報告されている。

これまでの研究では、BAFME の臨床症状は主に神経学的なものに限られ、運動機能障害に対する研究が中心であった。しかし、近年、BAFME 患者において精神症状が高頻度で認められることが示唆されており、特に抑うつ、不安、幻聴、パニック発作などが報告されている。これらの精神症状は、患者の生活の質に重大な影響を与えるだけでなく、精神疾患との鑑別や治療の複雑さを増す要因ともなっている。

精神障害と遺伝性神経疾患の関連については、他の疾患においても多くの研究が行われており、特にハンチントン病や脆弱 X 症候群などにおいて遺伝子変異と精神症状の関連性が報告されている。これらの知見は、BAFME においても同様に、遺伝的要因が精神症状の発症に寄与している可能性を示している。さらに、BAFME における精神症状の研究は、国際的にも十分には進展しておらず、特にその遺伝的背景や発症メカニズムについては未解明の部分が多い現状である。精神症状を有する BAFME 患者の増加とともに、そのメカニズム解明と効果的な治療法の開発が急務となっている。このような背景から、本研究では、BAFME 患者における精神症状の実態を詳細に調査し、その発症メカニズムと遺伝的要因を明らかにすることを目指した。特に、*SAMD12*、*TNRC6A*、*RAPGEF2* 遺伝子のリピート長が精神症状の発症にどのように関連しているかを解明し、BAFME と精神症状の関連性を分子レベルで理解することを目的とした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、良性成人型家族性ミオクローヌステんかん (BAFME) における精神症状の発現メカニズムとその遺伝的要因を解明することである。具体的には、以下の目標を設定した。

1. BAFME 患者およびその家族における精神症状の実態を調査し、その有病率や症状の特徴を明らかにする。
2. *SAMD12*、*TNRC6A*、*RAPGEF2* 遺伝子のリピート長と精神症状の関連性を解析し、遺伝的要因が精神症状の発症にどのように寄与するかを解明する。
3. 遺伝的変異を持つ動物モデルを用いて、BAFME に関連する精神症状のメカニズムを実験的に検証する。

3. 研究の方法

被験者のリクルートおよびデータ収集：

防衛医科大学校病院に通院、もしくは入院している BAFME 患者およびその家族を対象に、精神症状の有無、発症年齢、重症度などを MINI (The Mini-International Neuropsychiatric Interview) を用いて評価した。また、口腔粘膜から細胞を採取し、ゲノム DNA を抽出した。

遺伝子解析：

SAMD12、TNRC6A、RAPGEF2 遺伝子のイントロンのリピートを含む DNA 領域を PCR で増幅し、遺伝子型を決定するとともに、明確なリピート延長（対照が 100 塩基対程度のリピート長なのに対して、BAFME 患者では 5,000 塩基対を超えるリピート長が認められると報告されている）の存在を調査した。リピート長と精神症状の発症年齢、重症度との相関を調査した。

4．研究成果

本研究に参加した研究協力者（5 名）は表 1 の通りである。3 名は同一家系であり、母親とその子である。その 2 名の子は BAFME の発症は認められていない。その他の 2 名の研究協力者については、いずれも BAFME の発症が認められた者である。

表 1 研究協力者

	協力者	性別	BAFME 発症	精神症状
同一家系	研究協力者 1	女性	あり	あり
	研究協力者 2(1 の子)	男性	なし	なし
	研究協力者 3(1 の子)	女性	なし	なし
	研究協力者 4	男性	あり	あり
	研究協力者 5	女性	あり	あり

各研究協力者における *SAMD12* 遺伝子のイントロン 4、*TNRC6A* 遺伝子のイントロン 1、*RAPGEF2* 遺伝子のイントロン 14 におけるリピート領域の塩基数は表 2 に示す通りである。*SAMD12* 遺伝子に関しては、BAFME を発症する者について 100 塩基対を超え、BAFME の発症が認められていない研究協力者 2、3 については 100 塩基対未満であった。しかし、先行研究では BAFME の発症や重症化に寄与するリピート伸長変異は 5,000 塩基対を超えるものであり、本研究では、いずれの研究協力者におけるリピート長は、明らかに短かく、健常者におけるリピート長の範囲内であった。また、*RAPGEF2* 遺伝子や *TNRC6A* 遺伝子については、BAFME の発症の有無との関係は認められなかった。以上の結果から、BAFME の病態形成機序には複数の経路の存在が示唆された。今後は、さらに多くの家系を対象にして、BAFME の発症の有無や精神症状の併存の有無といったバリエーションの集団について分析を行い、BAFME の発症と精神症状の有無との相関を明らかにする必要がある。

表 2 各研究協力者における各遺伝子のリピート領域の分析結果

対象遺伝子		BAFME 発症	リピート領域の塩基数	
			アレル 1	アレル 2
<i>SAMD12</i> イントロン 4	研究協力者 1	有	113	113
	研究協力者 2(1 の子)	無	98	98
	研究協力者 3(1 の子)	無	93	93
	研究協力者 4	有	195	195
	研究協力者 5	有	108	108

TNRC6A インترون 1

研究協力者	1	有	75	75
研究協力者	2(1の子)	無	65	65
研究協力者	3(1の子)	無	60	60
研究協力者	4	有	65	65
研究協力者	5	有	100	100

RAPGEF2 インترون 14

研究協力者	1	有	94	94
研究協力者	2(1の子)	無	94	94
研究協力者	3(1の子)	無	94	94
研究協力者	4	有	94	85
研究協力者	5	有	94	95

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 吉野相英	4. 巻 39
2. 論文標題 認知症とてんかん：その奇妙な関係をめぐって	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 カレントセラピー	6. 最初と最後の頁 629-633
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉野相英
2. 発表標題 精神科における高齢者てんかん
3. 学会等名 第28回精神障害者リハビリテーション学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉野相英
2. 発表標題 てんかん性性格あるかないか：不気分症とGeschwind症候群
3. 学会等名 第54回日本てんかん学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉野相英
2. 発表標題 てんかんに随伴する精神症状
3. 学会等名 第54回日本てんかん学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 吉野相英	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 448
3. 書名 てんかんに伴う精神医学的側面, 講座 精神疾患の臨床6 てんかん 睡眠・覚醒障害 (pp.156-164)	

〔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	岩田 朋大 (Iwata Tomohiro) (10860504)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・病院精神科・助教 (82406)	
研究分担者	立澤 賢孝 (Tatsuzawa Yasutaka) (60276110)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・病院精神科・講師 (82406)	
研究分担者	古賀 農人 (Koga Minoru) (70744936)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・精神科学・助教 (82406)	

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
---------	---------