

—— 海外留学助成報告 ——

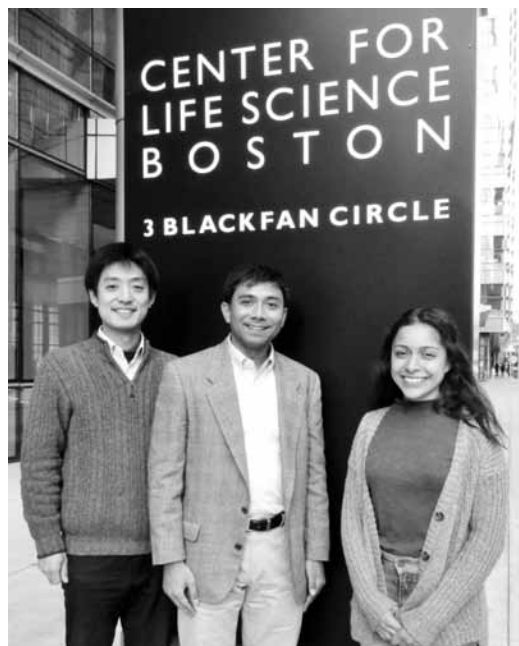
研 究 課 題	小頭症を伴うてんかんの新規原因遺伝子の網羅的探索 Identification of novel genes for microcephaly with epilepsy
留 学 先	Boston Children's Hospital, Harvard Medical School
期 間	平成26年4月～平成27年3月
研 究 者	中山 東城

私は平成25年度海外留学助成のご援助の下、米国マサチューセッツ州ボストンにあるボストン小児病院に留学させていただいております。ボストンは米国北東部に位置し、米国の中でも歴史がある街として知られています。建国史上重要な役割を果たしていることや、歴史的な文化を象徴している街であるという点などから、ボストンは京都と共通する側面を持っており、実際に京都とボストンは姉妹都市の関係にあります。医学方面では、ボストン小児病院だけでなく、アメリカ東部最大かつ最古の病院であるマサチューセッツ総合病院をはじめ、ジョスリン糖尿病センター、ダナ・ファーマー癌研究所など多くの医療研究機関がボストンに存在し、ハーバード医科大学の提携医療機関としてそれぞれ独立して運営されています。

ボストン小児病院はボストン・レッドソックスの本拠地であるフェンウェイパークから歩いて10分くらいのところにある北米最大級の小児病院ですが、臨床だけではなく研究施設としての側面を持っています。私は、遺伝部門のMochida先生の研究室に所属し、てんかんを伴った遺伝性小頭症をテーマに研究を行っております。小頭症は、神経細胞が減少する病態を基盤とし、近親家系の発症が多いことなどから常染色体劣性遺伝が占める割合が大きいと考えられている疾患です。その約40%にてんかんを認め、てんかんの一般有病率に比べて極めて高い原因疾患であります。私は、てんかんの遺伝学的な病態解明に深く携わりたいと思い、遺伝的要因が強く想定されている小児神経疾患に関連したてんかんを留学のテーマに選ぶことにいたしました。

留学先では、中東諸国から近親婚家系を含む

300を超える小頭症家系が収集されていることから、主にエクソーム解析を用いて小頭症の原因となる新しい遺伝子を網羅的に検索しています。私たちは複数の小頭症家系で認められた *PYCR2* というプロリン合成に関わる遺伝子に注目し、小頭症候補遺伝子の機能解析を行いました。私が所属する研究室では、エクソーム解析で得られた候補遺伝子の検証をより効率よく進めるため、従来の分子生物学的な研究手法に加え、CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats)-Cas9という、患者で認められた候補変異と同じ変異を細胞株のゲノムに導入する手法を積極的に用いて解析を行っています。これにより、患者由来細胞株が入手



研究室ビルの正面玄関にて。左より筆者、Mochida先生、研究助手。

困難な場合でも、細胞レベルで当該遺伝子の機能解析を行っております。また、細胞レベルでの解析と並行して、任意の遺伝子の発現を抑制したゼブラフィッシュの表現型の検証も行っています。これらの研究フローを用いた一連の解析により、PYCR2遺伝子変異ではコードするPYCR2タンパク発現が不安定になること、ゼブラフィッシュにおいてPYCR2発現を抑制することで、ヒト同様にゼブラフィッシュで脳容積の減少が生じることがわかりました。この研究結果は、2015年5月のAmerican Journal of Human Genetics誌に報告させていただきました(Nakayama et al., *AJHG*, 2015)。今後も研究を

継続し、小頭症に関連したてんかんの病態解明に少しでも貢献できるよう努めてまいりたいと思います。

研究室のポジションを獲得することが決して楽ではない現在、海外、特に欧米の研究室に留学を志す私たちのような日本の臨床研究者(physician-scientist)にとって、このような留学助成の支援は留学の敷居を超えるために今や必要不可欠なものではないかと思います。今回、このような貴重な留学をご支援いただいたてんかん研究振興財団にこの場をお借りして厚く御礼を申し上げます。