

—— 海外留学助成報告 ——

研究課題	The role of astrocytes in non-epileptic symptoms of epilepsy patients
留学先	Johns Hopkins University, The Schizophrenia Center
期間	2022年7月～2023年6月
研究者	石川 翔一

私は新生児科医として、小児の発達における問題に興味を持っている。小児の神経発達について調べる中で、澤教授が主催するJohns Hopkins Schizophrenia Centerの存在を知った。てんかん治療研究振興財団にご支援頂き、現在こちらに留学し研究を行っているため、そのご報告をさせていただきます。

ピリドキシン依存性てんかん(pyridoxine-dependent epilepsy: PDE)は新生児期からの反復性・難治性のてんかん発作(痙攣症状)に加えて、知的障害や認知・情動障害といった非痙攣症状を合併することが知られている。PDEは非常に稀な遺伝性疾患であるが、その病態が均一であることが期待できる。その動物モデルを用いた分子細胞レベルの病態解明は、共通の分子基盤を持つ、広く一般的な精神神経疾患にも認める認知・情動障害の治療法の研究に応用でき、小児科、精神科、神経内科の枠をこえた全人的医療に繋がると期待される。

PDEの原因の一つとして、*ALDH7A1*の変異による機能不全が報告されている。PDEの患者ではビタミンB6(ピリドキシン)が痙攣に対し有効であるが、それ以外の非痙攣症状、特に認知・情動障害に対しては、安全性の高い、小児を対象とした治療は限られる。ヒトにおいて、ALDHファミリーの変異は神経精神症状を伴う代謝異常や疾患の原因となりうる。*ALDH7A1*が欠失することにより神経細胞の機能にどう関わるのか、またそのメカニズムや治療法について研究を行った。全身の*Aldh7a1*をノックアウトしたマウスにおいて、PDE様の痙攣、及び認知・情動障害を呈していた。一方で、アストロサイト特異的に*Aldh7a1*をノックアウトしたマウスでは、認知・情動障害のみ

の症状を有していた。そのメカニズムを調べるために、アストロサイトにおいてカルシウムイメージングを行なったところ、アストロサイトは活性酸素ストレスに対し過剰反応を示すことがわかった。ブロッコリースプラウトに多く含まれ、強力な抗酸化作用を持つスルフォラファン(SFN)が治療効果を有すると仮定し、成体になるまでSFNを与えると、認知・情動障害が改善した。以上よりアストロサイト特異的な*Aldh7a1*の欠失は認知・情動障害の原因となり、これに対するSFNの治療効果が示唆された。私は現在、アストロサイトの*Aldh7a1*の欠失がどのように神経細胞に影響を及ぼすかを、カルシウムイメージングを用いて検討している。神経細胞におけるカルシウムイメージングにより、神経細胞では Ca^{2+} 濃度変化の頻度が低下することがわかり、アストロサイトの過剰反応により神経細胞の活動が低下することが示唆された。SFNを投与することで、低下した活動の改善が見られた。また、内側前頭葉において*Aldh7a1*を欠失したアストロサイトに、ウイルスを用いて*Aldh7a1*を過剰発現させることにより、低下していた神経細胞の活動が改善した。これらの実験を通し、本研究の行動実験に見られる異常は、内側前頭葉のアストロサイトにおける*Aldh7a1*の欠失が最終的に神経細胞の働きに影響を与えることで引き起こされることが示された。さらに、アストロサイトと神経細胞を仲介するメカニズムについて調べたところ、 Na^+/K^+ ATPaseが候補として挙げられた。神経細胞におけるカルシウムイメージングにて Na^+/K^+ ATPaseの阻害作用を持つウアバインを投与したところ、低下していた神経細胞の活動が改善し、 Na^+/K^+ ATPaseの関与が示

唆された。

てんかん患者において、発達障害や知的障害、その他の精神症状を合併することは多い。そのような痙攣発作以外の症状は、痙攣症状と同様にQOLを大きく低下させるが、小児患者を対象とした合併症に対する治療薬、特に乳幼児に対しても長期的に、かつ安全性の高い治療薬は選択肢が少ない。スルフォラファンはナ

チュラルプロダクトであり、小児患者にも安全に投与できる治療として期待される。この留学により、本研究に重要な一要素に貢献することができた。

最後になりましたが、今回の留学において多大なご支援を賜りましたてんかん治療研究振興財団に深謝いたします。



澤教授のお部屋で、澤教授と。