

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：

結節性硬化症における自閉症スペクトラム障害の mTOR 阻害剤を用いた薬物治療に関する研究

2. 研究開発代表者：佐藤 敦志

(公益財団法人東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野 研究員)

3. 研究開発の成果

結節性硬化症 (TSC) は皮膚症状、神経症状および全身の過誤腫からなる難治性疾患である。TSC 患者が高率に合併する自閉症スペクトラム障害 (ASD) は、患者の QOL を阻害し家族の疾病負担の大きな一因である。また、ASD 一般においても有効な根本的薬物療法がなく、薬物療法の開発に対する期待は大きい。TSC に関する過去の研究から、mTOR 阻害剤が TSC における ASD にも有効であると期待され、我々はモデルマウスを用いた研究によって、その治療効果を証明した。

この研究成果を基盤として、TSC 患者の自閉症スペクトラム障害に対する mTOR 阻害剤の効果を検証し、効果的な薬物療法の開発へとつなげるため、下記の臨床研究ならびに基礎研究を進めた。

臨床研究： mTOR 阻害剤エベロリムスの投与対象である、腎血管筋脂肪腫または上衣下巨細胞性星細胞腫を伴う TSC 患者を対象とした2つの前向き観察研究を開始した。前述の TSC 患者が自閉症スペクトラム障害を伴うとき、エベロリムスの投与開始後6ヶ月の間に症状がどのように変化するか、臨床症状ならびに評価尺度を用いて前向きに追跡する。腎血管筋脂肪腫を伴う TSC 患者を対象とした研究は、2年間の観察期間ののちに解析を行う計画であり、現在データ収集中である。上衣下巨細胞性星細胞腫を伴う TSC 患者を対象とした研究は、本年度の参加者を対象とした観察研究を終了した。次年度には同じ観察研究を多施設共同で実施するための体制を整えている。

mTOR 阻害剤 (エベロリムスまたはシロリムス) の使用経験がある TSC 患者を対象としたアンケート調査を開始した。小児科臨床研修施設を中心とした全国の医療機関を対象とし、1次調査として対象医療機関における TSC 患者の診療状況、mTOR 阻害剤の使用経験を尋ねた。使用経験がある患者をもつ医療機関を対象とした2次調査として、医療機関を通じて個別の患者に、mTOR 阻害剤の使用開始後に行動ならびに情緒面でどのような変化があったかを記載する無記名式アンケートを進めている。

基礎研究：自閉症スペクトラム障害患者における療育の効果を検証するモデルとして、TSC モデルマウスならびに野生型マウスを様々な組み合わせの遺伝子型で2匹ペアにして幼少期から飼育し、成長後の自閉症様行動に与える影響を解析した。ペア飼育のみでも、成長後の変異マウスにおける自閉症様行動が改善することを見出した。

自閉症スペクトラム障害の薬物治療が乳幼児期から始まりうることを念頭に、TSC モデルマウスにたいして幼弱期より mTOR 阻害剤ラパマイシンを継続投与し、幼弱期の健康ならびに成長後の行動に与える影響を解析した。低用量の使用でも成長障害をきたすこと、高用量になると投薬中止後も成長障害が回復しない事など、予想していなかった有害事象をもたらすことが明らかとなった。

我々の先行研究において、TSC モデルマウスの自閉症様行動に関わり、脳内の mTOR シグナル系蛋白質の量ならびにリン酸化状態が変化していることが明らかにされている。TSC モデルマウスの全脳組織を用いて、特に mTOR の下流で機能する蛋白質に着目した解析を進めた。本年度は測定系の確立をおこない、mTOR より下流のシグナル伝達系蛋白質の解析に着手している。