

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：毛細血管拡張性小脳失調症およびDNA損傷修復異常を基盤とするその類縁疾患の病態解明・診断法の確立及び治療法の開発に関する研究
2. 研究開発代表者：高木正稔（東京医科歯科大学茨城県小児周産期地域医療学講座）
3. 研究開発の成果

本研究では毛細血管拡張性小脳失調症(AT)を含めたDNA損傷応答機構(DDR)異常疾患の診療の質向上のための研究を行った。

ATを含めたDNA損傷応答機構(DDR)異常疾患の実態調査と遺伝子診断の提供を行った。全国の小児科、神経内科1,250施設にATおよびAT類縁疾患の有無についてアンケートを送付し、638の回答を得た。このうちDDR類縁疾患と考えられる症例は35例で遺伝子診断を希望する7例において遺伝子診断を開始した。先行研究で行ったAT類縁疾患10例を集積しエキソーム解析では、これまで知られていなかった遺伝子異常でAT様の症状を発症することを明らかにし、Journal of Neurological Science誌に発表した。またATに関してはPrimary Immunodeficiency Japan (PIDJ)を利用したデータベース登録と、遺伝子診断体制を確立した。また患者、医療関係者に対し診療、療養の手引きを作成し、インターネットで幅広く提供し、家族会の設立に協力した。

2つの臨床試験を行った。少量ベタメタゾンを用いた運動失調改善を目的とした臨床試験は、平成27年3月で投与期間が終了し、中間解析結果を平成26年11月オランダで開かれた世界中のATの臨床にかかわる医師が集まる国際学会であるAT clinical conferenceや第57回日本小児神経学会学術集会及びThe 13<sup>th</sup> Asian and Oceanian Congress of Child Neurologyで発表した。少量ベタメタゾンはATにおける神経症状の進行を止めることはできなかった。しかし、少量ベタメタゾン終了後、神経症状の増悪を認める症例があったことから、症状の進行を抑えている可能性があると考えられた。副作用としては副腎抑制が必発であるが、投与終了後に回復が見られ、2年の観察期間では比較的安全に投与できることが明らかとなった。またATおよびDNA損傷応答異常症に対する造血細胞移植の国際的な現状に関して情報収集をおこない、その有用性は一部の症例に認められると考え、平成27年度にATおよびDNA損傷応答異常症に対する造血細胞移植臨床試験計画を策定し、IRB承認を得たのちに、平成27年3月にLIG4欠損患者を対象として1例目の移植を行った。

ATが糖尿病を高頻度に発症することは知られていたが、その原因は不明で、適切な治療法も未確定であった。ATが糖尿病を発症する機構を解明しCell reports誌に発表した。この研究の中でATに合併した糖尿病に対する治療としてpioglitazoneの有用性を明らかにした。

AT由来iPS細胞2ラインを樹立し、機能解析を行い、Scientific report誌にその成果を発表した。

ATM遺伝子のミニ遺伝子を構築し、PiggyBacトランスポゾンベクターにクローニングした、Crisper/CAS9システムを用いれば、部位特異的遺伝子導入が行え、遺伝子治療へ向けた一步を踏み出した。平成28年度にはノックアウトマウスを用いた遺伝子治療実験を行う。

A-T 25歳剖検例において、アストロサイトの突起崩壊 (clasmatodendrosis) が認められた。けいれん重積ラットの海馬において、アストロサイトでのTNF $\alpha$ /p65リン酸化を介したオートファジーによりclasmatodendrosisが惹起されることが報告されており、A-T患者剖検脳でもアストロサイトclasmatodendrosisとオートファジーとの関連が示唆された。これら剖検結果もふまえ、ATにおける神経変性に炎症が関与することを可能性が示唆され、海外の研究グループからも同様の報告があり、DNA二本鎖損傷による神経細胞障害のメカニズムの一つとして、損傷を受けたDNAに対する細胞質DNAセンサーの反応特性に着目して解析を行うこととした。

4. その他 なし