

熱性けいれん重積後の急性脳症を発症しやすい遺伝的素因の解明

1. 発表者：

水口 雅（東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻 発達医科学分野 教授）
齋藤 真木子（東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻 発達医科学分野 助教）

2. 発表のポイント

- ◆成 果：アデノシン A2A 受容体遺伝子の特定の多型が、日本人小児に多いけいれん重積型（二相性）急性脳症の危険因子であることを見いだした。
- ◆新規性：重症の熱性けいれんに始まる脳損傷の過程で、アデノシンを介する信号伝達が主要な役割を演ずることを初めて明らかにした。
- ◆社会的意義／将来の展望：アデノシン信号伝達系に作用する薬物を用いた急性脳症の新しい治療法開発の可能性が示された。

3. 発表概要

東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻 発達医科学分野の水口雅教授、齋藤真木子助教らの研究グループは、アデノシン A2A 受容体遺伝子の多型（注1）がけいれん重積型（二相性）急性脳症の遺伝的背景であることを明らかにしました。この型の急性脳症は日本人小児にしばしば生じ、熱性けいれん重積に続いて意識障害をきたし、後遺症として知的障害、運動麻痺やてんかんなどを残します。現状では発症早期の診断・治療が確立していません。

アデノシンは体内の信号物質（神経修飾物質）で、複数の受容体に結合して作用を発揮します。脳の中には A1 受容体と A2A 受容体があり、A1 には神経細胞の興奮を抑制、A2A には促進する作用があります。

本研究により、急性脳症の発症に A2A 作用の亢進、つまりアデノシンを介した細胞内情報の変化が関わっていることが明らかになったので、今後、急性脳症の新しい薬物治療を開発する際の標的分子が明確になりました。

4. 発表内容

（1）研究の背景：

けいれん重積型急性脳症は、日本人の小児に多いタイプの急性脳症で、日本全国で年間数百人の頻度で発生しています。突発性発疹やインフルエンザのような、ありふれた感染症による高熱を契機に、長時間つづく熱性けいれん（けいれん重積（注2））からはじまり、続いて意識障害（昏睡）に陥ります。典型的な場合、翌日にはいったん意識が回復しますが、数日後に二度目のけいれんが生じて意識障害が再び悪化するため、「二相性脳症」（注3）などの別名もあります。

現時点では、発症直後の診断は困難ないし不可能であり、治療法も確立していません。その結果、知的障害や運動麻痺、てんかんなどの後遺症が3分の2の患者で残ってしまいます。

いっぽうアデノシンは体内の信号物質であり、複数の受容体に結合して作用を発揮します。脳には A1 受容体と A2A 受容体があり、A1 受容体には神経細胞の興奮を抑制する作用、A2A 受容体には促進する作用があります。

喘息治療薬であるテオフィリンは、アデノシンの作用を阻害する薬物です。過去の臨床的観察より、テオフィリンを投与された患者が高熱を出した場合に、熱性けいれんが長時間続いたり、けいれん重積型急性脳症を発症したりする例の多いことが知られていました。

(2) 研究内容

東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻 発達医科学分野の水口雅教授、齋藤真木子助教らの研究グループは、けいれん重積型急性脳症ではアデノシンを介する情報伝達に変化が生じているのではないかという仮説を立て、アデノシン受容体遺伝子の多型について研究を進めました。

研究グループは、日本全国の共同研究施設で治療を受けたけいれん重積型急性脳症の患者（すべて日本人の小児）85人を対象に遺伝子解析を行い、アデノシン A2A 受容体遺伝子の4つの多型の組み合わせ（ハプロタイプ）（注4）に注目したところ、特定の組み合わせの頻度が、患者群では対照群（健康な日本人184人）に比し、有意に高いことが判明しました。

さらに、脳組織と血液細胞（リンパ芽球）でメッセンジャーRNA量を測定した結果、この組み合わせを持つ人は A2A 受容体遺伝子の発現レベルが高いこと、リンパ芽球において A2A 受容体蛋白の量が多いこと、またアデノシンで刺激した際の A2A 受容体の反応（サイクリック AMP の産生）（注5）が強いことがわかりました。

つまり、この多型の組み合わせではアデノシン A2A 受容体の発現が増加し、その機能が亢進しやすいために、神経細胞が過剰に興奮してけいれんが重症化したり（けいれん重積）、興奮毒性（注6）というメカニズムで脳障害が生じたりする（急性脳症）ことが判明しました。

(3) 社会的意義・今後の予定

けいれん重積型（二相性）急性脳症は小児期の後天性脳障害の原因として、不慮の事故と並んで重大な問題となっています。その発症を予防すること、発症したら早期に診断して治療することは、日本の小児科医、小児神経専門医にとって重要な研究課題です。

今回の研究成果により、将来発症しやすい人たちを事前に把握して、その人たちを対象に予防や早期治療を実施できる可能性が出てきました。今後、他の複数の危険因子を見いだすことにより、予測の精度を上げる必要があります。

さらに、今回の研究で脳症に関与するアデノシン関連分子の動きが解明されたことにより、早期診断のためのバイオマーカーの探索、根本的治療のための薬物療法の開発に向けた今後の研究の目標とすべき方向性が示されました。

5. 発表雑誌

雑誌名：「Neurology」（3月27日オンライン版）

論文タイトル：ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus

著者：Mayu Shinohara, Makiko Saitoh, Daisuke Nishizawa, Kazutaka Ikeda, Shinichi Hirose, Junichi Takanashi, Junko Takita, Kenjiro Kikuchi, Masaya Kubota, Gaku Yamanaka, Takashi Shiihara, Akira Kumakura, Masahiro Kikuchi, Mitsuo Toyoshima, Tomohide Goto, Hideo Yamanouchi, Masashi Mizuguchi.

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻 発達医科学専攻分野 教授
水口 雅 (みずぐち まさし)
TEL：03-5841-3515 FAX：03-5841-3590
電子メール：mizuguchi-ky@umin.net

7. 用語解説：

(注1) 多型：

一塩基多型ともいう。遺伝子の塩基配列の中に1塩基が変化した多様性が見られ、それが集団内で1%以上の頻度で見られる場合を指す。

(注2) けいれん重積：

けいれんが30分以上持続する場合。

または、けいれん後の意識障害が回復しないうちに次のけいれんが生じる場合。

(注3) 二相性脳症：

正式には「二相性けいれんと遅発性拡散低下を呈する急性脳症」(acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion, 略称 AESD)という。

(注4) ハプロタイプ：

同一の染色体上にあって、遺伝的に連鎖している多型の組み合わせ。

(注5) サイクリック：

AMP 細胞に対する信号物質（この場合はアデノシン）の指令を受け取った細胞により合成され、細胞内の信号伝達物質として作用する物質。

(注6) 興奮毒性：

グルタミン酸は神経細胞を興奮させる神経伝達物質であり、低濃度で生理的作用をする。ところが異常な高濃度では神経細胞を傷害し、細胞死（アポトーシス）に導く。