

2021  
MAY  
特別号



# Newsletter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## 芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症の遺伝子治療に関わる 大脳皮質-被殻ネットワークを解明

自治医科大学 脳神経外科学講座 大貫良幸助教、神経遺伝子治療部門 村松慎一特命教授、小児科学 山形崇倫教授らは、芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症の遺伝子治療において運動機能が回復する機序として、一次運動野と結合する被殻領域内のドーパミンの回復だけでなく、運動計画機能を担う前頭前野と結合する被殻領域内のドーパミンの回復も運動機能の改善に重要であることを明らかにしました。今回、その研究成果が *Brain Communications* 誌に掲載されましたので、大貫氏に研究の意義と経緯を伺いました。

論文タイトル : Dopaminergic restoration of prefrontal cortico-putaminal network in gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency

論文著者 : Yoshiyuki Onuki, Sayaka Ono, Takeshi Nakajima, Karin Kojima, Naoyuki Taga, Takahiro Ikeda, Mari Kuwajima, Yoshie Kurokawa, Mitsuhiro Kato, Kensuke Kawai, Hitoshi Osaka, Toshihiko Sato, Shin-ichi Muramatsu, Takanori Yamagata

掲載誌名 : *Brain Communications*

<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab078>

### Q1. 研究の背景を教えてください。

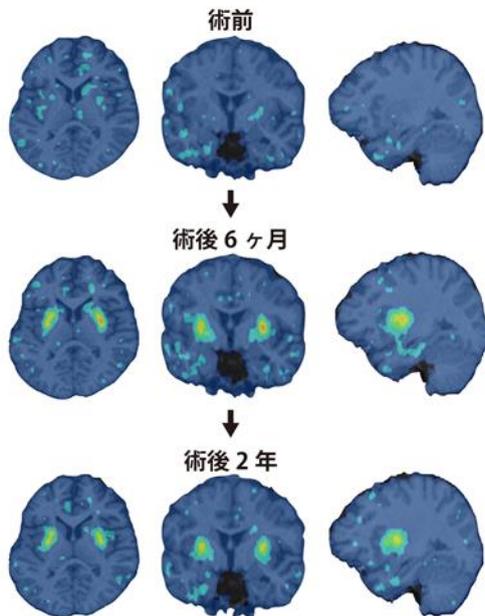
芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) は、重要な神経伝達物質であるドーパミンやセロトニンの合成に必要な酵素です。AADC 欠損症は遺伝子変異により AADC の働きが低下し、脳内でドーパミンやセロトニンの産生が顕著に低下します。そのため、神経発達が遅れ、運動機能障害、認知機能障害、自律神経機能障害 (発汗過多、血圧低下、低血糖など)、精神的な不安定さ、睡眠障害などの症状が見られます。本学では、この AADC 欠損症に対して、アデノ随伴ウイルスベクターを使用した遺伝子治療の臨床研究を実施しています。これは、機能が低下している AADC 遺伝子の代わりに正常に働くヒト AADC 遺伝子を組み込んだベクターを、直接患者の脳内 (被殻) に入れる方法です。これまでに治療を受けた 8 人の全員で運動機能が改善し、ジストニアという不随意運動が消失しています (Kojima et al., 2019, *Brain*)。この結果は運動システムの機能回復を示していますが、その発現機構の詳細は未解明でした。

### Q2. 今回の研究成果を教えてください。

遺伝子治療を実施した 8 人を対象に、AADC の基質である 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-m-tyrosine (FMT) をトレーサーとした高解像度ポジトロン断層画像 (PET) と拡散テンソル画像 (DTI) を計測しました。FMT-PET 解析では、治療前は著しく低下していた被殻の FMT 集積が、治療後に広範囲の被殻領域で増加し、2 年経過後も維持されていました。これは被殻の特定の領域に高濃度のドーパミンが生成されていることを反映しています。拡散テンソル画像解析では、各皮質領域と被殻との構造的結合性を基にして、FMT 高集積を示す被殻領域を区分けしました。その結果、高濃度のドーパミンの生成を示す被殻の領域は、運動機能に関わる前頭前野、運動前野、一次運動野と結合していました。特に前頭前野と結合している被殻領域の体積は、遺伝子治療 6 か月後の運動機能の回復と正の相関関係が認められました。この前頭前野は運動の計画に関与する前頭-頭頂ネットワークと呼ばれる皮質ネットワークに属していることも明らかになりました。これまで、パーキンソン病の遺伝子治療の知

見から、運動遂行機能を担う一次運動野と結合する被殻領域内のドーパミンの回復が AADC 欠損症に対する遺伝子治療における主要な効果発現機構と考えられてきました。本研究により、一次運動野だけでなく、運動計画機能を担う前頭前野と結合する被殻領域内のドーパミンの回復も運動機能回復に重要であることが明らかになりました。

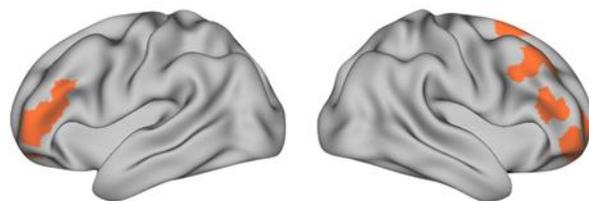
AADC欠損症の遺伝子治療前後のFMT-PET結果



前頭-頭頂ネットワーク内の前頭前野に結合するFMT高集積の被殻領域



上記の被殻に結合する前頭前野の領域



### Q3. 今後の展望と抱負を教えてください。

本研究により、AADC 欠損症の遺伝子治療における運動機能回復効果が発現する機構の一端が明らかになりました。今後は機能的磁気共鳴画像(fMRI)の解析を駆使して、遺伝子治療による動的な神経ネットワークの変容を明らかにしてゆく予定です。私の専門は認知神経科学ですが、今回の研究には、私がオランダ神経科学研究所の博士課程留学中に皮質下領域の画像解析に従事していたことがきっかけで参加させていただきました。貴重な機会をいただき、AADC 欠損症の患者さんご家族、自治医科大学附属病院の皆様は厚く御礼申し上げます。今後も遺伝子治療をはじめとするトランスレーショナル神経科学の研究に尽力いたしますので、お力添えの程、何卒宜しくお願い申し上げます。

【発行】

自治医科大学大学院医学研究科広報委員会  
自治医科大学地域医療オープン・ラボ