

学位論文題名

# Aberrant somatosensory-evoked responses imply GABAergic dysfunction in Angelman syndrome

(アンジェルマン症候群における異常体性感覚誘発反応は  
GABA系の機能障害を示唆する)

## 学位論文内容の要旨

### 【背景と目的】

Angelman 症候群(以下 AS)は 15q11-q13 上の母性発現遺伝子 *UBE3A* を原因遺伝子とし、重度の精神遅滞、運動失調、てんかん等を主要な症状とする遺伝性疾患である。多くは 15q11-q13 領域の約 4Mb の母性欠失により発症し(欠失例)、少数はゲノム刷り込み現象が関わる *UBE3A* の機能喪失を原因として発症する(父性片親性ダイソミー、刷り込み変異および母由来 *UBE3A* 変異: 非欠失例)。15q11-q13 遠位部には GABA<sub>A</sub> 受容体サブユニット  $\beta 3$ ,  $\alpha 5$ ,  $\gamma 3$  の発現をコードする遺伝子が存在し、これらは刷り込み領域を外れているために欠失例のみがその発現に異常をきたす。欠失例は非欠失例と比較しより典型的な症状をきたし、GABA 受容体関連遺伝子ヘテロ欠失の関与が示唆されているが、これまでに神経生理学的な機能評価を行った報告は限られている。

一方、GABA 系が感覚野の統制的な神経活動に極めて重要な役割を果たすことが近年の基礎研究から示されている。人においても感覚野神経活動を検討することで GABA 系機能障害を評価しうる可能性が考えられる。今回申請者は、AS の病態に対する GABA 系機能障害の関与を示すことを目的に、脳磁図を用いて一次体性感覚誘発磁場反応 (Somatosensory Evoked Fields: SEF) を検討した。

### 【対象と方法】

遺伝学的に診断された AS 欠失例 11 例(5-28 歳)及び AS 非欠失例 2 例(14 歳, 28 歳、ともに *UBE3A* 変異例)を対象とした。いずれもバルプロ酸(VPA)あるいはバルプロ酸+クロナゼパム(CZP)を抗てんかん薬として内服していた。種々の抗てんかん薬を内服中のてんかん患者(非 AS 例)6 例(6-24 歳)および健常人 11 例(6-24 歳)の 2 群を対照とした。

204ch 全頭型脳磁計を用いて、右正中神経矩形波パルス刺激(持続 0.3ms, 刺激間隔 0.36 秒, 強度 3.5-6.0mA 300 回刺激)による SEF 波形を求めた。左側一次感覚野領域上の 44-60 チャンネルについて単一等価電流双極子法を用いた解析をおこない、刺激後 100ms までの第 1 波(N1

m), 第2波(P1m)の頂点潜時, 電流モーメントを検討した。

#### 【結果】

AS 欠失例の N1m 頂点潜時は全例対照群と比較し著明に遅延し ( $34.6 \pm 4.8$  ms vs.  $19.5 \pm 1.2$  ms,  $P < 0.001$  (非 AS 例);  $18.4 \pm 1.8$  ms,  $P < 0.001$  (健常例))、電流モーメントは有意に大きかった ( $26.1 \pm 5.9$  nAm vs.  $13.5 \pm 4.8$  nAm,  $P < 0.001$  (非 AS 例);  $16.9 \pm 4.3$  (9.7 - 24.5) nAm,  $P < 0.001$  (健常例))。P1m は 11 例中 CZP を内服していた 7 例にのみ認められ、その頂点潜時はさらに遅延していた。一方、AS 非欠失例 2 例の N1m 頂点潜時に明らかな遅延はなく ( $21.1$ ms,  $22.3$ ms)、SEF 波形は AS 欠失例とは異なり、むしろ対照群のものと類似していた。

#### 【考察】

AS 欠失例における頂点潜時の遅延は体性感覚野神経活動の非同期性を示すと解釈される。髄鞘化不全など感覚上行路の障害が考えられるが、そのような器質的異常は AS において通常認めないと報告されている。一方、AS 非欠失例では同様の波形異常を認めなかった。近年、GABA 系が感覚野の興奮の同期性に強く関与することが示されており、この結果は GABA 受容体関連遺伝子ヘテロ欠失による GABA 系機能障害を反映するものと考案した。AS 欠失例において、CZP 内服患者では非内服患者に比してより同期的な反応を認めた。CZP は GABA 受容体の賦活剤であり、この結果は申請者の考察を支持するものと思われた。

一次体性感覚野からの投射は運動学習に重要な役割を果たすことが示されている。今回の AS 欠失例、非欠失例の SEF 波形の違いは、genotype による臨床症状の差異を部分的に説明しうるものと思われた。非欠失例の症例数を増やした更なる検討が望まれる。

時間的に非同期な興奮にかかわらず、AS 欠失例の N1m 電流モーメントは有意に大きかった。この結果は、AS 欠失例における皮質過敏性を示す可能性の他、 $\beta 3$  サブユニット関連遺伝子ノックアウトマウスによる検討では、視床内腹側核からの投射はむしろ過同期になると報告されている為、下位ニューロンからの投射が増強している可能性も考えられる。

#### 【結論】

AS では欠失例でのみ N1m 頂点潜時の遅延を主体とする特徴的な異常反応を認め、GABA 系の機能障害が示唆された。一次体性感覚誘発反応の測定は発達遅滞を来す疾患の評価に有用である可能性がある。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 有 賀 正  
副 査 教 授 福 島 菊 郎  
副 査 教 授 佐々木 秀 直

学 位 論 文 題 名

## Aberrant somatosensory-evoked responses imply GABAergic dysfunction in Angelman syndrome

(アンジェルマン症候群における異常体性感覚誘発反応は  
GABA系の機能障害を示唆する)

申請者は遺伝学的背景から GABA 系の機能障害が示唆されている Angelman 症候群について、体性感覚誘発反応を用いた神経生理学的検討を行った。GABA 抑制系は中枢神経において主要な抑制性伝達を担っており、特に感覚野では、GABA ニューロンの占める割合が高く、その感覚情報処理における役割は大きな研究テーマの一つとなっている。基礎研究から、GABA 抑制系はネットワークの中では、錐体細胞の興奮に時間的、空間的な同期性もたらすことで、統制的な感覚情報処理に関与することが言われている。人においては、精神発達遅滞の病態に GABA 系の機能不全が関わることを示唆されているものの、これまでにその関与を客観的に示した報告は限られている。Angelman 症候群（以下 AS）は、その遺伝学的背景から GABA 系の機能障害との関連が示唆される数少ない疾患のひとつである。AS は 15 番染色体 q11-q13 上に存在する母性発現遺伝子 UBE3A の機能欠失を原因とし発達遅滞を主体とする遺伝性疾患であり、多くは 15q11-q13 領域の約 4Mb の母性欠失により発症する（欠失例）。一方、少数は遺伝子刷り込み現象が関わる UBE3A の機能喪失を原因として発症し（父親性ダイソミー、父性刷り込み変異および母由来 UBE3A 変異：非欠失例）これらでは 15q11-q13 領域は保たれている。15q11-q13 遠位部には複数の GABAA 受容体サブユニットをコードする遺伝子が存在し、これらは刷り込み領域を外れているために欠失例のみがその発現に異常をきたす。欠失例は非欠失例と比較しより典型的な症状をきたし、GABA 受容体関連遺伝子ヘテロ欠失の関与が示唆されているが、これまでに神経生理学的な機能評価を行った報告は限られている。これらを背景に、遺伝的機序に注目し

て AS における感覚野神経活動の評価を目的とし脳磁図を用いた 1 次体性感覚誘発磁場反応（以下 SEF）を検討した。脳磁図は、脳波に比べ時間空間分解能に優れ、脳皮質接線成分の電流を選択的に検出するため一次体性感覚野の評価に適している。

対象は遺伝学的に診断された AS 患者 13 例、（欠失例 11 例、非欠失例 2 例）、種々のてんかん患者 6 例、正常対照 11 例の 2 群を対照群とした。正常対照を除く全患者は全例薬物鎮静化に SEF を計測した。AS 欠失例の N1m 頂点潜時は全例対照群と比較し著明に遅延し、電流モーメントは有意に大きかった。P1m は 11 例中 CZP を内服していた 7 例にのみ認められ、その頂点潜時はさらに遅延していた。一方、AS 非欠失例 2 例の N1m 頂点潜時に明らかな遅延はなく、SEF 波形は AS 欠失例とは異なり、むしろ対照群のものと類似していた。

AS 欠失例における頂点潜時の遅延は体性感覚野神経活動の非同期性を示すと解釈される。髄鞘化不全など感覚上行路の障害が考えられるが、そのような器質的異常は AS において通常認めないと報告されている。一方、AS 非欠失例では同様の波形異常を認めなかったことからこの結果を GABA 受容体関連遺伝子ヘテロ欠失による GABA 系機能障害を反映するものと考案した。AS 欠失例において、CZP 内服患者では非内服患者に比してより同期的な反応を認めた。CZP は GABA 受容体の賦活剤であり、この結果は申請者の考察を支持するものと思われた。最後に脳波計を用いた SEP の結果を供覧し、皮質下成分には遅延がなく、確かに AS 欠失例の異常誘発反応は皮質機能障害であることを示した。

公開發表に際し副査の佐々木教授より、AS 患者において発達とともに遅延した潜時は変わりうるのか、また該当する欠失領域における神経発達に関わる他の遺伝子の存在について質問がなされた。続いて福島教授より、コントロール群を 2 群としたことの意味、また鎮静剤の影響について、更に第 2 波（P1m）の解釈、SEF における onset time の同定について質問がなされた。最後に有賀教授より CZP 投与により臨床症状の改善が望めるのか？今回の検討を父由来欠失（PWS 症候群）で行った場合の可能性について質問がなされた。いずれの質問に対しても申請者は妥当な回答をした。

本研究は、AS 欠失例における GABA 受容体関連遺伝子の病態への関与を示したことにとどまらず、人においても GABA 抑制系が感覚野神経活動に重要な役割を果たしていることを明らかにし、一次体性感覚誘発反応の検討によってその機能障害が評価しうる可能性を示した点で高く評価される。今後様々な中枢神経疾患への応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や単位取得なども合わせ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。