

## イオン輸送体・脂質輸送体の基盤研究から創薬開発へ

循環器・代謝疾患分子標的グループ  
医学部教授 岩本 隆宏  
医学部教授 朔 啓二郎

### トランスポーターを標的とした創薬開発

無機イオンやアミノ酸など生命維持に必要な物質は多くが水溶性であり、細胞膜（脂質二重膜）を通過できない。そこで、細胞膜や細胞小器官を構成する生体膜には、無機イオンやアミノ酸に対する膜輸送体（トランスポーター）が種々発現している。また、生体膜を構成するリン脂質やコレステロールにも特異的な膜輸送体が存在することが明らかになっている。トランスポーターは、ポア（通路）の開閉で機能制御されるチャネルと異なり、輸送基質の結合部位の向き（極性）を細胞内・外にスイッチ（大きな構造変化）しながら基質を輸送する。そのため、トランスポーターの輸送速度は、チャネルに比べて非常に遅い（100～1000分の1程度）。トランスポーターは、ATPの加水分解と直接に共役するABC（ATP-binding cassette）ファミリーとATPの加水分解と直接に共役しないSLC（solute carrier）ファミリーに大別される。前者は一次能動輸送に属するトランスポーターである。後者は二次能動輸送や促進拡散に属するトランスポーターであり、2種類以上の輸送イオンを等方向に輸送する共輸送タイプと逆方向に輸送する交換輸送タイプ（逆輸送タイプ）がある。

トランスポーターを標的とした創薬開発を考えるには、まずトランスポーターの生理的役割を理解する必要がある。トランスポーターの研究は、チャネルの研究に比べて遅れを取っている感は否めないが、最近、国内外で本研究領域が注目され（平成17～21年度文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「生体膜トランスポートソームの分子構築と生理機能」等）それに伴い画期的な研究成果が相次いでいる。これまで、トランスポーター研究は、①トランスポー

ター解析技術の確立（フラックス法、パッチクランプ法、蛍光色素法）、②分子生物学的アプローチ（分子同定、変異機能解析、遺伝子改変マウスの開発）、③疾患関連遺伝子の同定、④構造生物学的アプローチ（X線結晶解析、基質結合部位の同定）、⑤薬理学的アプローチ（阻害薬の開発、薬効解析）などの基盤研究が推し進められてきた。

膜輸送体を標的とした薬物には、サイアザイド系利尿薬クロロチアジド（Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>共輸送体阻害薬）、ループ利尿薬フロセミド（Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>共輸送体阻害薬）、三環系抗うつ薬イミプラミン（モノアミントランスポーター阻害薬）、強心薬ジゴキシン（Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase阻害薬）、胃酸分泌抑制薬オメプラゾール（H<sup>+</sup>-ATPase阻害薬）、抗高脂血症薬エゼチニブ（コレステロールトランスポーターNPC1L1阻害薬）など、多くの薬物が現在臨床で使用されており、薬物標的としての意義は既に確立されている。

トランスポーターと病態の関係は、様々な遺伝性疾患の解析や遺伝子改変マウスの研究により明らかにされている。上皮細胞のグルコーストランスポーターやアミノ酸トランスポーターの遺伝子異常は、小腸からの吸収障害や腎尿細管での再吸収障害（腎性糖尿、アミノ酸尿症）が引き起こされる。Bartter症候群は、腎臓のヘンレ系蹄上皮細胞のNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>共輸送体の遺伝子異常が原因であり、低K血症による筋力低下、尿濃縮力低下による多尿などから、最終的に腎不全に至る。また、Gitelman症候群は、遠位尿細管のNa<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>共輸送体の遺伝子異常により、低K血症、代謝性アルカローシスを呈し、低Mg血症、低Ca尿がその特徴とされ、サイアザイド系利尿薬投与時の副作用と類似した症状を示す。また、Tangier病はABCA1の遺伝子異常に基づく疾患であ

り、ホモ接合体ではHDLを欠損し、細網内皮系に多量のコレステロールエステルの沈着が認められ、扁桃肥大、脾腫、末梢神経障害などを来す。

### 循環器・代謝疾患分子標的グループの研究状況

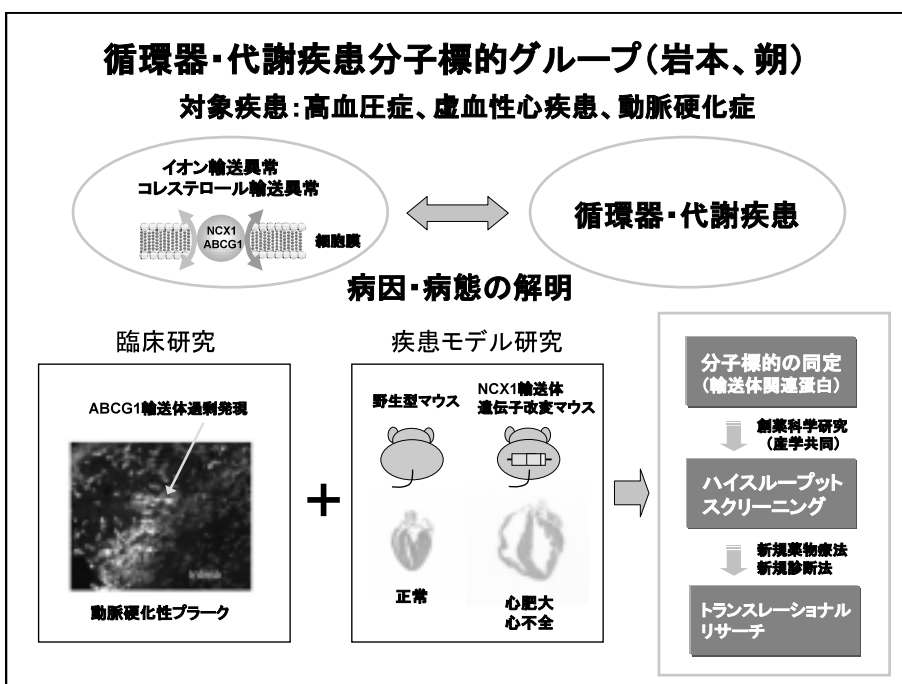
循環器・代謝疾患分子標的グループでは、高血圧症、虚血性心疾患、動脈硬化症などにおけるイオン輸送体やコレステロール輸送体の機能異常に着目し、その病態学的な役割を解明することにより、これらの膜輸送体もしくは制御因子（会合蛋白質、転写因子など）を分子標的とする創薬・生命科学研究を推進している。具体的には、循環器病患者病理標本を用いた膜輸送体群の発現・局在解析、遺伝子解析を起点とし、候補分子であるイオン輸送体およびコレステロール輸送体の機能単位や制御機構に関する基盤研究を展開し、さらに、候補分子の遺伝子改変マウスやモデル細胞の樹立による病因・病態解析、創薬標的分子の決定、そのハイスループットスクリーニング系の構築を経て、循環器・代謝疾患の新規治療薬および先端的治療法の開発を目指している（図参照）。以下、本研究の近況について紹介したい。

薬理学教室では、遺伝子改変マウスおよび薬理的ツールを開発することにより、イオン輸送体、特にNa<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交換輸送体（NCX）の生理機能や病態学的な役割を解明し、循環器・代謝疾患に対する新た

な治療・予防法を確立したいと考えている。これまでに、NCX輸送体を中心として形成される分子集積体（トランスポートソーム）の研究から（関連書籍「トランスポートソームの世界」廣川書店、2011年3月発行）交感神経系による血管トーン制御にNCX1/TRPC3の機能協関を介するCa<sup>2+</sup>動員が重要な役割を果たしていることを明らかにし、NCX阻害薬やTRPC3阻害薬がストレス性高血圧や異型狭心症の新規治療薬として有望であることを示した。また、酵母Two-hybrid法を用い、NCX1トランスポートソームの局在制御およびトラフィック機構に関わるアダプター分子の同定に成功し、さらに、腎上皮細胞におけるNCX1の基底膜側局在機構ならびにCa<sup>2+</sup>代謝・骨代謝異常症との関連について解析中である。また、グローバルFUプロジェクト（安波洋一教授）との共同研究により、臍島細胞移植時に問題となる移植後早期臍島障害にNCX1を介するCa<sup>2+</sup>流入が関与していることを明らかにし、臍島細胞保護剤としてのNCX阻害薬の臨床応用について特許出願を行なった（特願2010-163146）。

心臓血管内科学教室は、虚血性心臓病の治療として、年間1200例を超える血管造影、350例を超える冠血管形成術（PCI）冠動脈バイパス術が安全・安心に施行され、九州11大学病院ではトップの実績がある。基礎的研究は動脈硬化症の治療薬の開発に

取り組んでいるが、善玉コレステロールのHDLを標的とした研究は当施設の代表的な研究課題で、世界的にも注目されている。現在、福岡大学の名前をつけた新規動脈硬化治療薬（FAMP: Fukuoka University Apo A-I Mimetic Peptides）を開発している。HDLの主蛋白であるアポA-Iの構造に着目し、その一部を模倣する短鎖のペプチドを合成し、動脈硬化抑制に働く機序や、発生するシグナル分析、導入方法の研究をしており、現在、特許申請中である。様々な企業からも2011年4月から



の寄付講座を含む共同開発の提案の中で動いている。これらの研究は2010年だけで、日本循環器学会プレナリーセッション、欧州動脈硬化学会、世界心臓病学会および米国心臓病学会シンポジウムに採択、世界が注目している。特に Type 5 ペプチドについては小動物を用いた研究およびヒト血漿では幼若 HDL の著明な増加を確認出来ている。今後、小、大動物において動脈硬化症の退縮効果、血管新生作用、心筋再生作用を検討する。私たちが開発を進めている FAMP はリン脂質を用いていないペプチド単体でリン脂質自体による毒性がなく、膜トランスポーター ABCA1 特異的に HDL 新生を担う最も生理的なペプチドで世界をリードしている。また、強力なペプチドの開発、体内デリバリー超音波法の開発、動脈硬化分子イメージングは理研との共同研究がすでに進行しているが、短期的未来に世界初の動脈硬化イメージデータが得られる予定である。



## 資源循環・環境制御システム研究所のスタート

資源循環・環境制御システム研究所長 工学部教授 樋口 壯太郎

### 1. はじめに

研究推進部の組織改編により平成23年4月1日から附置研究所 資源循環・環境制御システム研究所は廃止され新たに産学官連携研究機関 資源循環・環境制御システム研究所(以下、従来通り「資源研」と略称します。)として再スタートすることとなりました。スタートにあたって今後の運営方針等について紹介します。

### 2. 研究テーマと研究内容

資源研は平成9年に学術フロンティア事業により設立され、廃棄物最終処分場新技術開発(塩類、ダイオキシン類の浸出水高度処理、被覆型処分場他)、ダイオキシン類無害化、灰リサイクル技術開発等を行い、その成果は国の指針への採用、企業による事業化等の成果を挙げました。今後はこれらの成果および実証エリアの設備を活用し、さらに産学官連携研究推進を行います。メインの研究テーマは「環境修復と未利用資源の資源化」とし、併せて研究成果の事業化、ベンチャー企業の支援、国際産学官連携活動を行います。これにより、循環型社会ならびに低炭素化社会の構築に貢献します。具体的研究内容は二つの分野と13の研究テーマにより構成されています。まず「資源循環分野」においては、

#### ① 廃棄物処理プロセスより排出される副生塩のリサイクルに関する研究

副生塩からエコ次亜(副生塩にはNa, Kが多く含まれているためエコ次亜と称している。)を生成し、滅菌剤としての利用開発を行います。既に無隔膜法では濃度0.5%のエコ次亜生成法を確立しており、隔膜法による濃度5~6%生成をめざします。

#### ② 廃棄物を利用した塩化水素抑制剤の開発研究 排水処理工程から排出される炭酸カルシウム汚

泥、ホタテ貝殻、牡蠣貝殻を焼成しRPF中に塩化水素処理の副材料として混入利用し、塩化水素ガス発生抑制剤としてリサイクルする技術開発をします。

#### ③ 有機性バイオマスによるキャンパス内ゼロエミッションに関する研究

学内7か所の学食より排出される生ごみと学内全域より発生する紙ごみ、剪定枝等を原料にメタン発酵によるガス回収、発電利用および、残渣のコンポスト処理による肥料化、炭化処理による土壌改良剤化により学内植栽に還元する、キャンパス内ゼロエミッションシステムの構築を目指します。

#### ④ 廃プラスチックリサイクルに関する研究

過去に最終処分場に埋立処分された廃プラスチックを掘り起こし、洗浄等処理により固形燃料(RPF)としてサーマルリサイクルやマテリアルリサイクルを行います。

#### ⑤ 廃プラスチックからの塩化ビニール分離に関する研究

廃プラスチック中の塩化ビニールは燃料として使用した場合、塩化水素ガス発生要因となります。そこで手選別と塩化ビニール分離機の組み合わせにより、塩化ビニール混入率3%以下を目指します。

#### ⑥ 廃石膏ボード資源化研究

廃石膏ボードは半水石膏を主原料として製造されています。半水石膏は吸水機能に富むため水分調整を必要とする土壌改良剤としてリサイクルすることができます。また有機汚泥の改質剤として用いた場合は硫酸塩還元菌により硫化水素ガスが発生するため、硫化水素発生抑制対策を行います。

もう一つの分野である「環境制御部門」においては

以下の7つのテーマに取り組みます。

① **溶融飛灰埋立におけるキレートの影響研究**

焼却、溶融処理の普及により都市ごみ埋立地に埋立処分されるごみの80%が焼却残渣となっています。このうち約20%を占める飛灰、溶融飛灰には重金属不溶化剤として重量比約2～5%のキレート剤が使用されています。キレート剤による金属イオン反応後、浸出水中にチオ尿素が流出し、硝化阻害等をおこし、水処理機能に支障を来たしています。この原因解明と対策の検討を行います。

② **次世代多機能型埋立処分システム研究**

最近建設される、我が国の都市ごみ埋立地の約50%はクロードシステム処分場（屋根付き処分場）となっています。屋根材にコストが掛ることと、安定化の方法が確立されていないことが挙げられています。このため安価なコストで建設が可能でかつ早期安定化が期待できるエアドームの導入可能性の研究を行います。

③ **早期安定型埋立処分システムの開発研究**

最終処分場は15年間埋立地として使用し、さらに浸出水等が安定化するまで維持管理をする必要があります。その期間は15年以上といわれ、その間、自治体のコスト負担が継続することになります。このような背景下、前洗浄、固化、通気、化学酸化等後処理により早期に安定化するシステムを確立させます。

④ **ミスト状酸化剤を用いた環境修復に関する研究**

過酸化水素水、オゾン水等酸化剤をミスト状にして気液接触させ、不法投棄サイト、最終処分場等で悪臭ガスの酸化分解、有機性廃棄物の酸化分解を行います。平成24年度までに三重県四日市の不法投棄サイトで実証実験を行い、有効性の確認を行います。その後実用化に向けて事業化します。

⑤ **移動型炭化炉を用いた有機性廃棄物の資源化研究**

移動処理を禁止された特定有害外来植物や剪定枝等の有機物の炭化処理を行い、土壌還元剤として現位置処理を行うことを想定し、有機物の種類ごとの炭化時間、炭化温度、炭化物の発熱量等のデータベースを作成します。

⑥ **中国における環境負荷低減型埋立システムに関する研究**

中国で実施されている埋立ガス CDM 事業ではメタンガス濃度が40%以下になった時点で事業が停止されます。事業終了後はガスの他、高濃度有機性排水が残されることとなります。このため CDM 事業の後処理として強制通気により好氣的条件下でメタン発生を抑制させ、地域環境の保全を図ります。平成22年まで北京に大型ライシメータを設置し、研究開発を行いました。平成23年からは実処分場の一角でフィールド実証実験を行います。

⑦ **アジアにおける廃棄物管理に関する研究**

アジア諸国の廃棄物管理は経済成長、気候特性等により、埋立、MBT (Mechanical Biological Treatment)、焼却熱回収等の方針を定めていません。中国、韓国および日本の廃棄物管理方針を比較しながら地域特性に合った廃棄物管理の在り方についての提言研究を行います。

### 3. 研究実施体制と運営方針

研究実施体制は学内の研究者6名（押方利郎教授、山本俊宏教授、今田長英教授、阿比留正弘教授、武下俊宏准教授および樋口）に加え中国の研究者2名（徐文龍都市建設研究院院長、龍吉生 SUS 理事長）韓国の研究者1名（李南勲安養大教授）および産学官連携推進の主旨から民間の研究者4名の13名でのスタートとなります。研究は原則として外部資金（受託研究、共同研究、各種競争的資金等）を活用し、将来的には完全独立採算による運営を目指します。また北九州地域における環境総合研究所として地域貢献したいと思います。その一環として今年3年目になる市民を対象とした福大エコスクールを開講し、低炭素化社会実現に向け、啓蒙普及に努めます。

### 4. おわりに

附置研究所として十数年間、成果を積み重ねてきました。その中には既に実用化された研究成果も沢山あります。今後は産学官連携研究機関として独立採算による研究所を目指したいと考えています。そのためには積極的な受託活動と成果の知財化による資産化を推進していきたいと思います。

# Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: A genotypic comparative study of Japanese and Korean families carrying the *CHRNA4* Ser 284Leu mutation 常染色体優性夜間前頭葉てんかん：*CHRNA4* Ser284Leu 変異 をもつ日本人と韓国人家系の遺伝学的比較研究

てんかん分子病態研究所 ポストドクター Su-Kyeong Hwang

てんかん分子病態研究所長 医学部教授 廣瀬 伸一

常染色体優性夜間前頭葉てんかん Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) は家族性の部分てんかんで、遺伝子異常が最初に同定された特発性てんかんとして知られている。*CHRNA4*、*CHRN2*、*CHRNA2* の3つの遺伝子変異が検索可能である。*CHRNA4* の変異はいくつかの国の家系で見られており、オーストラリア、スペイン、ノルウェー、スコットランドでは Ser280Phe 変異が、日本、韓国、ポーランド、レバノンでは、Ser284Leu 変異がみられる。これらの研究では、オーストラリアとノルウェーのハプロタイプ研究を含めても、明らかな創始者効果は今のところ報告されていない。日本人と韓国人は、歴史上の相互関係や、地理的に近接していることから、遺伝子変異がみついている他の国の人々よりも、遺伝子的に類似していると考えられた。しかしながら、Ser284Leu 変異を有する日本人と韓国人の2家系のハプロタイプ分析では変異が独立していることが分かった。本変異は CpG 過変異領域に関連していたが、他の *CHRNA4* 変異は、mutation hot spots にみられなかった。CpG 領域との関係により、Ser284Leu 変異が独立して生じることを証明できるが、*CHRNA4* の他の変異は、常染色体夜間前頭葉てんかんがいくつかの特異的な変異によってしかおこりえないという仮説を支持している。

## はじめに

常染色体優性夜間前頭葉てんかん (ADNFLE; MIM118504) は入眠期や睡眠中に、前頭葉起源の短い運動発作に特徴づけられる、家族性の部分てんかん症候群である<sup>1,2</sup>。単なる覚醒から、強直やジストニックな特徴をもった発作まで様々あり、しばしば睡眠時随伴症、夜驚症と誤診される<sup>1,4</sup>。発症は通常、20歳まで(平均年齢10歳)が多いが、それ以降の年齢での発症も報告されている。

ADNFLE は、特定の遺伝子との関連性が知られた最初の特発性てんかんである<sup>6</sup>。ニコチン性アセチルコリン受容体 (*CHRNA4*、*CHRN2*、および *CHRNA2*) の  $\alpha 4$ 、 $\beta 2$ 、 $\alpha 2$  サブユニットをコードする3つの遺伝子の変異で ADNFLE が起こりうる<sup>7,9</sup>。約10%～20%の症例で家族歴があり、家族歴がない症例は5%未満である。*CHRNA4* の4つの変異 (Ser280Phe、Ser284Leu、Leu291dup、および Thr293Ile) のうち、Ser280Phe 変異と Ser284Leu 変異は、いくつかの血縁関係がない家系から同定された。(突然変異名は、既報のものとは異なる場合あり。NP\_000735.1を使用) オーストラリア、スペイン、ノルウェー、スコットランドの家系で Ser280Phe 変異が<sup>11,14</sup>、日本、韓国、ポーランド、レバノンの家系で Ser284Leu が報告されている<sup>15,18</sup>。さまざまな国における家系の報告や、オーストラリアやノルウェーの家系でのハプロタイプ研究では、遺伝的な関連がみられないため、ADNFLE は創始者効果との

関連がないとみなされている。日本人と韓国人は、その地理的近接度、歴史的な相互作用から、変異が検出された他の国の人口よりも近い遺伝的類似性を示している。ADNFLE の創始者効果の明確な証拠は報告されていないので、我々は、以前報告された 2 家系に創始者効果が存在しているかどうかを明らかにすることにした。

### 対象と方法

我々は、日本と韓国の三世代（図 1 の家系図）の病歴、脳波所見を検討した。検体は 2 家系から採取し、標準的なプロトコルを使用して全血から DNA を抽出した。日本人 7 症例と韓国人 8 症例で遺伝学検索を行った。そのうち日本人 4 症例、韓国人 8 症例が ADNFLE と診断された。CHRNA4 の 4 つの一塩基多型（SNP）を日本一塩基多型データベース（[http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/index\\_ja.html](http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/index_ja.html) JSNPS）か

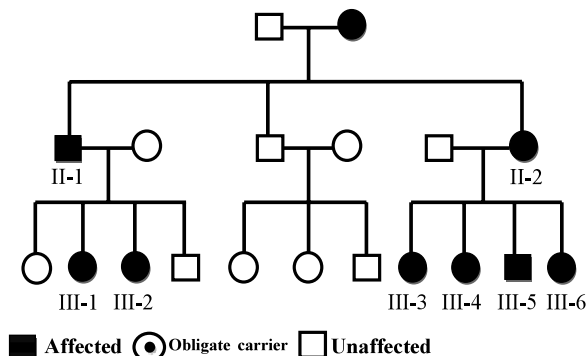
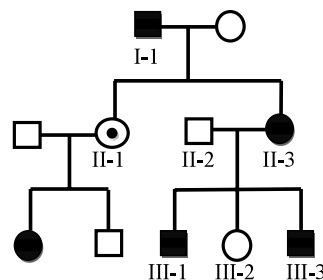
Table 1 Genotype frequency (A) and SNP based haplotypes in the two families (B)

(A)

RefSNP	HGVS names	Genotype frequency (HapMap-JPT)		
		AA	AG	GG
rs6089899	NT_011333.6:g.735939G>A	0.13	0.40	0.47
rs2093107	NG_011931.1:g.3754T>C	0.11	0.53	0.36
	NT_011333.6:g.730573A>G	0.11	0.47	0.42
rs4809538	NT_011333.6:g.706807G>A	0.11	0.47	0.42
rs4603829	NT_011333.6:g.705523C>T	0.13	0.53	0.33

(B)

	rs 6089899	rs 2093107	rs 4809538	rs 4603829
<b>Japanese family</b>	<b>G</b>	<b>G</b>	<b>G</b>	<b>T</b>
I-1	G/G	G/G	G/G	T/T
II-1	G/G	G/G	A/G	C/T
II-2	G/G	G/G	G/G	T/T
II-3	ND	G/G	ND	T/T
III-1	A/G	G/G	G/G	T/T
III-2	A/A	G/G	G/G	T/T
III-3	ND	G/G	G/G	T/T
<b>Korean family</b>	<b>G</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>C</b>
II-1	A/G	G/A	ND	C/T
II-2	G/G	A/A	A/A	C/C
III-1	G/G	G/A	A/G	C/T
III-2	G/G	G/A	A/G	C/T
III-3	G/G	A/A	A/A	C/C
III-4	G/G	A/A	A/A	C/C
III-5	G/G	A/A	A/A	C/C
III-6	G/G	A/A	A/A	C/C



■ Affected ○ Obligate carrier □ Unaffected

図 1 ADNFLE の日本の家系図（上）と韓国の家系図（下）。番号表記の症例だけを評価した。

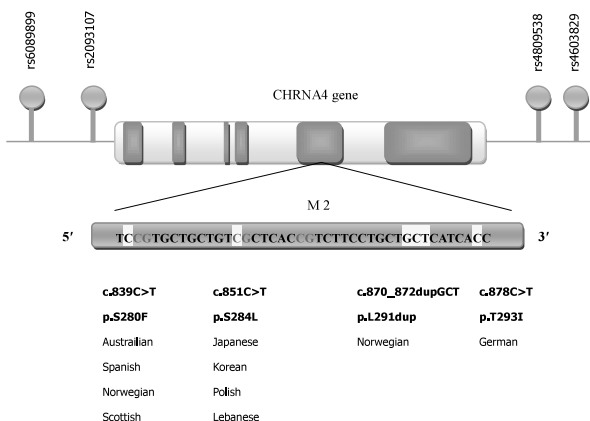


図 2 CHRNA4 の周辺の SNP の模式図と、ADNFLE で特定されたすべての CHRNA4 突然変異の概要。すべての変異は第二膜貫通ドメイン（M2）に位置している。（青バー）変異の塩基は黄色で表示し、CpG ジヌクレオチド領域は赤字で表示している。

ら選出した。ハプロタイプに基づく SNP を識別するために、rs6089899, rs2093107, rs4809538, rs4603829（図 2）を含む 4 つの SNP を、自動 DNA シークエンサーによって検索した。4 つのプライマーのペアを使用して、両方の方向でシークエンスを行った。比較のために、Hap Map- JPT の遺伝子型の頻度を、表 1 (A) に記載した。

我々は次に変異の進化上の保存性と表現型効果を

検討した。保存性は UCSC のゲノムブラウザ (<http://genome.ucsc.edu/> UCSC のゲノムバイオインフォマティクス) から入手可能な phyloP スコアにより評価した。変異蛋白質の表現型効果は、SIFT スコア (<http://sift.jevu.org/>) により予測した。phyloP スコアでは、保存されたヌクレオチドは陽性のスコアとなる。SIFT スコアでは、有害なアミノ酸置換は、0.05未満のスコアとなる。

また、*CHRNA4* で過変異領域を検討した。過変異領域分析では、我々は CpG の hypermutability に注目した。CpG は、哺乳動物の遺伝子のコドンの置換の主要な原因の一つとして知られている。

## 結果

家系図 (図 1) は、日本の罹患症例 5 例と一人の保因者、韓国の罹患症例 5 例を示す。二家系の変異は、不完全な浸透率を持った常染色体優性遺伝を示した。すべての罹患症例に前頭葉てんかんの症候があり、*CHRNA4* で Ser284Leu 変異がみられた。両家族は同様の臨床症状を呈し、脳波所見も ADNFLE のものと一致していた。彼らは睡眠中に短い運動発作を持ち、前兆はみられなかった。さらに、ADNFLE では非典型的な、薬剤耐性や精神遅滞の特徴をもっていた。しかし、ハプロタイプにもとづいた SNP は各々の家系で異なっていた (表 1 (B))。

Ser284Leu 変異は、*CHRNA4* の他のヌクレオチド (平均 0.08) のよりも高い phyloP スコア (5.88) を示し、SIFT スコアは 0.00 だった。CpG ジヌクレオチド領域を図 2 に示した。9 つの CpG ジヌクレオチド領域は *CHRNA4* のコーディング配列にみられ、第二膜貫通ドメイン (M2) の中に 3 つ検出された。四つの *CHRNA4* 突然変異の中で、唯一 Ser284Leu 変異が CpG 過変異領域に関連付けられた。

## 考察

以上より、Ser284Leu の変異が共通創始者に起源するという仮説は否定された。Ser284Leu 変異が CpG 領域過変異領域にあることにより、両家系の変異は独自に生じたと考えられる。

Ser284Leu 変異を含め、ADNFLE でこれまでに識別されたすべての *CHRNA4* 変異は、神経細胞のニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の中で最

も重要な機能的役割のいずれかを持つ M2 の領域のみに位置している。それらは *CHRNA4* と *CHRNB2* でエンコードされた  $\alpha$  と  $\beta$  サブユニットの様々な組み合わせで構成された五量体構造を持つ。nAChR サブユニットの全体的な立体構造が類似しているが、各サブユニットは、細胞膜の細胞外側にある N と C 末端と、膜貫通ドメインの 4 つのセグメント (M1 と M4) からなる。M2 は受容体の中心孔に並んでおり、受容体のイオン選択性を決定する<sup>20</sup>。

ADNFLE に関連している病的変異は特定の領域で生じていると言われる。たとえば、de novo 変異は、遺伝子変異関連神経疾患ではしばしば認められる。しかし、NFLE 症例では、今回のように別の家族に同じ突然変異が独立して生じたり、de novo 変異も稀にしかみとめられない<sup>17</sup>。我々のレビューでは、変異のほとんどは mutation hot spot に関連しておらず、ADNFLE は M2 内に限局したアミノ酸の、いくつかの領域固有の突然変異によってのみ生じるという新たな仮説が生じた。

## 参考文献

- 1 . Scheffer, I. E., Bhatia, K. P., Lopes-Cendes, I., Fish, D. R., Marsden, C. D., Andermann, F. *et al.* Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 343, 515-7 (1994).
- 2 . Scheffer, I. E., Bhatia, K. P., Lopes-Cendes, I., Fish, D. R., Marsden, C. D., Andermann, E. *et al.* Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 118 (Pt 1), 61-73 (1995).
- 3 . Oldani, A., Zucconi, M., Ferini-Strambi, L., Bizzozzero, D., Smirne, S. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: electroclinical picture. *Epilepsia* 37, 964-76 (1996).
- 4 . Hayman, M., Scheffer, I. E., Chinvarun, Y., Berlangieri, S. U., Berkovic, S.F. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: demonstration of focal frontal onset and intrafamilial variation. *Neurology* 49, 969-75 (1997).
- 5 . Steinlein, O. K. Neuronal nicotinic receptors in human epilepsy. *Eur. J. Pharmacol.* 393, 243-7 (2000).
- 6 . Steinlein, O. K., Mulley, J. C., Propping, P., Wallace, R. H., Phillips, H. A., Sutherland, G. R., *et al.* A mis-



- sense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat. Genet.* 11, 201-3 (1995).
- 7 . Steinlein, O., Sander, T., Stoodt, J., Kretz, R., Janz, D., Propping, P. Possible association of a silent polymorphism in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha 4 with common idiopathic generalized epilepsies. *Am. J. Med. Genet.* 74, 445-9 (1997).
  - 8 . De Fusco, M., Becchetti, A., Patrignani, A., Annesi, G., Gambardella, A., Quattrone, A. *et al.* The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat. Genet.* 26, 275-6 (2000).
  - 9 . Aridon, P., Marini, C., Di Resta, C., Brillì, E., De Fusco, M., Politi, F. *et al.* Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor alpha 2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. *Am. J. Hum. Genet.* 79, 342-50 (2006).
  - 10 . Hirose S, Kurahashi H. Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy (April 2010) in: *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource* [database online]. Copyright, University of Washington, Seattle, 1997-2010. Available at <http://www.genetests.org>.
  - 11 . Phillips, H. A., Scheffer, I. E., Berkovic, S. F., Hollway, G. E., Sutherland, G. R., Mulley, J. C. *et al.* Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20 q 13.2. *Nat. Genet.* 10, 117-8 (1995).
  - 12 . Saenz, A., Galan, J., Caloustian, C., Lorenzo, F., Marquez, C., Rodriguez, N. *et al.* Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in a Spanish family with a Ser252Phe mutation in the CHRNA4 gene. *Arch. Neurol.* 56, 1004-9 (1999).
  - 13 . Steinlein, O. K., Stoodt, J., Mulley, J., Berkovic, S., Scheffer, I. E., Brodtkorb, E. Independent occurrence of the CHRNA4 Ser248Phe mutation in a Norwegian family with nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 41, 529-35 (2000).
  - 14 . McLellan, A., Phillips, H. A., Rittey, C., Kirkpatrick, M., Mulley, J. C., Goudie, D. *et al.* Phenotypic comparison of two Scottish families with mutations in different genes causing autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 44, 613-7 (2003).
  - 15 . Hirose, S., Iwata, H., Akiyoshi, H., Kobayashi, K., Ito, M., Wada, K. *et al.* A novel mutation of CHRNA4 responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology* 53(8), 1749-53 (1999).
  - 16 . Cho, Y. W., Motamedi, G. K., Laufenberg, I., Sohn, S. I., Lim, J. G., Lee, H. *et al.* A Korean kindred with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy and mental retardation. *Arch. Neurol.* 60, 1625-32 (2003).
  - 17 . Phillips, H. A., Marini, C., Scheffer, I. E., Sutherland, G. R., Mulley, J. C., Berkovic, S. F. A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 48, 264-7 (2000).
  - 18 . Rozycka, A., Skorupska, E., Kostyrko, A., Trzeciak, W. H. Evidence for S284L mutation of the CHRNA4 in a white family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 44, 1113-7 (2003).
  - 19 . Combi, R., Dalpra, L., Tenchini, M. L., Ferini-Strambi, L. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy-a critical overview. *J. Neurol.* 251, 923-34 (2004).
  - 20 . Unwin, N. Acetylcholine receptor channel imaged in the open state. *Nature* 373, 37-43 (1995).





## 【運動の効用】

適度な運動により骨格筋ミトコンドリアの量、機能が向上するので、中間代謝産物の除去あるいは骨格筋内細胞の減少をもたらす可能性がある。また運動中は軽強度や高強度の運動にしろ、グリセロールあるいは乳酸から活発に糖新生され血糖維持に働くと考えられ、そのため肝臓内脂肪の減少につながるであろう。またとりわけ筆者たちが勧めているにこにこペースの運動は脂質代謝を亢進するので、骨格筋、脂肪組織のみならず肝臓の脂肪も動員される可能性が高い。げっ歯類の研究では運動により肝臓内のAMPキナーゼ活性が高まること、肝臓内ミトコンドリアが増加するとの報告もある。

そこで、“有酸素運動による肝臓内脂肪、肝機能改善の可能性”について探索を行った。日本人を対象に肝臓内脂肪の蓄積度合いで2群に振り分け、食事制限を伴わない12週間の継続的な有酸素運動が肝臓内脂肪、肝機能（AST、ALT、 $\gamma$ GTP）へ及ぼす影響について検討を行った。結果はFig 1 に示したように、肝臓脂肪蓄積の多い群は肝臓内脂肪、肝機能（AST、ALT、 $\gamma$ GTP）が有意に改善し、筆者たちが勧めるにこにこペースの運動が非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）や非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の予防または改善に効果的である可能性を示した。<sup>3)</sup>

## 【業 績】

- 1 . Yoshimura E, Kumahara H, Tobina T et al. Relationships between fat deposition in the liver and skeletal muscle and insulin sensitivity in Japanese individuals: a pilot study. *Diabetes, Metabolic syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2011.4; p35-41.
- 2 . Yoshimura E, Kumahara H, Tobina T et al. Relationships between body fat accumulation, aerobic capacity and insulin resistance in Japanese participants. *Obesity Research and Clinical Practice* 2011.5; p143-150.
- 3 . Yoshimura E, Kumahara H, Tobina T et al. A 12-week aerobic exercise program without energy restriction improves intrahepatic fat, liver function and atherosclerosis-related factors. *Obesity Research and Clinical Practice* 2011 [In press]

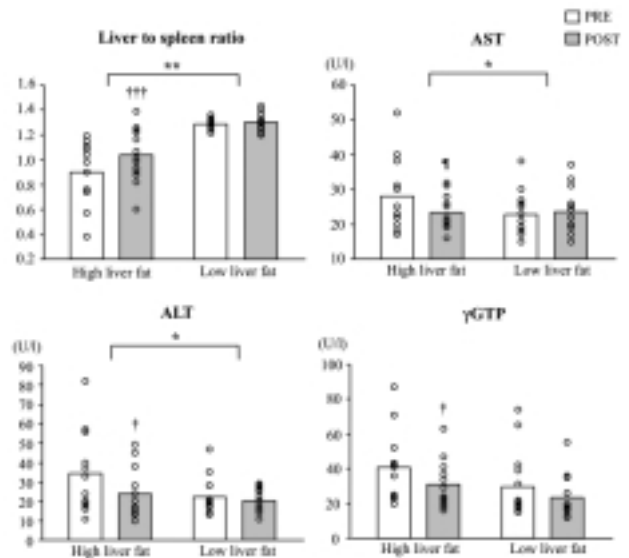


Fig 1 .12週間の有酸素運動プログラムによる肝臓内脂肪、肝機能への影響 (High liver fat group vs Low liver fat group). Values are means  $\pm$  SD. PRE vs POST ( $^{\dagger}$ P<0.05,  $^{\dagger\dagger\dagger}$ P<0.001,  $^{\ddagger}$ P=0.052). Significant group  $\times$  time interaction (P<0.05,  $^{**}$ P<0.01).

