

14. てんかん分子病態研究センター

(1) 研究活動

①論文等研究成果の発表状況

【現状の説明】

てんかんは、熱性けいれんを含めると国民の約 2%が罹患する最も多い神経疾患でありながら、多様な疾患であるため、その分子生物学的本態はほとんど分かっていない。このため病因に根差した分類が出来ず、根本的な治療法の開発や創薬が行えていないのが現状である。一方、てんかん治療薬の開発やてんかんの基礎研究には従来から電撃刺激等によるけいれんモデル動物が使用されてきた。しかしながら、これらは「けいれん」のモデル動物であり、必ずしも分子レベルでの「てんかん」のモデルではなかった。このため、分子レベルでのてんかんの病態解明、創薬のための実験動物が強く望まれていた。

以上の背景から、本ハイテク・リサーチ・センターは、福岡大学がライフサイエンスの要である医学部、薬学部、理学部がそろった総合大学である利点を生かして、病態が不明なてんかんに種々の先端的・独創的な手法に迫り、もって福岡大学でのてんかん分子病態研究基盤の充実・強化を図り、継続研究が推進できる研究拠点として機能することを目指して設立された。

この中で、申請者らは「チャンネル病」の作業仮説のもと、各分担者により 1. 中枢神経に発現するイオンチャンネル・受容体の遺伝子に焦点をあて、遺伝子変異を同定する。2. 生理学的・細胞生物学的に変異による異常を検証する。3. 変異遺伝子を持つ遺伝子改変動物の作出を行う。4. 作出された動物の表現型と神経薬理学的検定を行う。を中心に研究を進めている。

その成果としてヒトてんかんの責任遺伝子異常をイオンチャンネル・受容体に求め、すでに 20 種類以上の遺伝子変異を明らかにした。開設以来（一年半の）研究成果の専門の学術雑誌への研究論文の発表は計 17 編である。このほかに国内雑誌への総説の投稿は 10 篇を超えた。

一方、最新の研究装置・設備の整備により、本センターはてんかん以外の研究者も利用することがあるが、これらの研究者の研究成果は、今回の研究活動の評価には含めていない。

【点検・評価】

てんかん分子病態研究センターは開設して、まだ二年経過しておらず、主要な機器である、シーケンサーや共焦点レーザー顕微鏡が導入されて未だ数か月を経たのみであるが、既存の機器や他施設の機器の借用により、計 30 篇以上の和文、欧文の研究成果が学術雑誌で公開できたことは評価できる。さらに、継続的に国内外の学会で研究成果が発表できており、今後の論文発表に展開できるものと期待される。しかも、現在、6 篇以上の欧文論文が審査中であり、さらに数編の欧文の論文を作成中であり、投稿も近いと思われる。

しかしながら、まだ論文作成にいたる研究成果がでていない部門や、研究成果がでるまでに更なる時間がかかる分担項目も多い。セミナーもすでに一度実施されているが、各年度での冊子体の作成は予算計上されておらず、文書として成果報告は行われていない。（ただし、3 年目に内外部の評価を待ち、セミナーとその成果の冊子体による報告が予算計上され計画されている。）分担者の各人の担当研究項目の難易度はあるものの、年間に一定以上の欧文論文の発表ができるよう、なんらかの評価、工夫が必要になると思われる。一方、本センターは共同研究室としての性格を有しており、各スタッフはその利用者にすぎないという側面も有しているため、一定の評価基準を設定すること

IV. 教育研究施設・付置研究所 てんかん分子病態研究センター

の困難さも残している。本センター自身の評価システム確立には、このような問題点の解決を含む組織の改革が必要と思われる。

【改革・改善策】

まず、当初計画されていたホームページの開設が急務である。これにより、てんかん分子病態センターの業績を広報し、外部評価が容易に行えるようにする。そればかりでなく、分担研究者や参加大学生、大学院生の自己評価となり、モチベーションのひとつとなる。

このほか、毎年予算計上し計画されているセミナーのほかに、年数回の各分担者間相互の研究進捗状況を話しあう機会を設けて、内部評価が行いやすい環境を整える他、各分担者が協力し、成果の一部でもすばやく公表できるよう、助け合っていく。

また、たとえば福岡大学医学紀要など大学の学内雑誌の有効利用も検討していく。

②特筆すべき研究分野での活動状況

【現状の説明】

てんかん治療薬の開発やてんかんの基礎研究には従来から電撃刺激等によるけいれんモデル動物が使用されてきた。しかしながら、これらは“けいれん”のモデル動物であり、必ずしも分子レベルでの“てんかん”のモデルではなかった。このため、分子レベルでのてんかんの病態解明、創薬のための実験動物が強く望まれていた。

この中で、てんかん分子病態研究センターでは遺伝子改変による“てんかんモデルラット”の作出に世界で初めて成功した。作出した動物は人間と全く同じてんかんを発症した。モデル動物は、既存のてんかんモデル動物での問題点を克服できるため、様々なてんかんの個別病態に基づいた電気生理学的、神経薬理学的さらに神経病理学的な基礎研究が可能になる。すなわち、作出動物はてんかんの病態解明研究分野での実用化が期待できる。

てんかん治療薬の創薬研究での需要が見込まれるため、市場価値もあわせて期待されている。すでに関係特許の取得が終了している。さらに、実用化のため、動物のPFS化が行われ、オリエンタルバイオ社との提携により、まもなく動物の委託販売が可能になるところまできている。

これと同様の方法により、すでに5系統の世界初となるてんかんのモデルラットが作出されている。現在、この動物の電気生理学的また神経薬理学的な実証が行われており、業績となりうると確信しており、特許申請、実用化に向けた作業が進むと思われる。

さらに、上記の方法とは別個の実験動物作出に近頃成功した。これは可変型ノックイン法と仮称している全く新しい方法により作出されたノックインマウスである。通常ノックインマウスの作出には一系統あたり数年が必要であった。しかしながら、てんかんの遺伝子異常はわれわれのてんかん分子病態センターを含め次々と発見され、それに応じた動物作出が求められてきた。このため、われわれが独自に開発して本法により、一度に異なる遺伝子異常を持つノックインマウスを三系統作出した。現在、上述組換え動物と同じように、この動物の電気生理学的また神経薬理学的な実証が行われているため、業績となりうると確信しており、特許申請、実用化に向けた作業が進むと思われる。

組換え動物はすでに、“Rats harboring S284L *Chrna4* mutation show attenuation of synaptic and extrasynaptic GABAergic transmission and exhibit the nocturnal frontal lobe epilepsy phenotype”と題した論文として完成させており、現在米国神経科学学会雑誌で査読中である。

【点検・評価】

短期間の分担作業により、多くのしかも異なる種別のてんかんモデル動物の作出が行えた事は評価に値する。一種の動物の作出でも多くの時間と労力がかかることを考えると本プロジェクトはてんかん分子病態研究センターの中心プロジェクトとして十分に機能し、成果を挙げていると思われる。しかしながら、成果として完成するまでには多くの基礎実験が必要であり、その時間短縮が迫られる。特に動物の繁殖にかかる施設の問題が大きい。具体的には作出動物が多くなれば、必然的に飼育費用やこれにも増して飼育場所の問題が生ずる。実際に遺伝子改変動物は国の厳しい基準が整った動物実験施設でのみ飼育が可能であるが、現在福岡大学には、遺伝子改変動物が飼育可能な施設が、医学部と薬学部のアニマルセンターのみであり、このため、すでに他の利用者も含め飽和状態で、遺伝子改変動物作出のボトルネックとなっている。今後は飼育施設の確保と、動物の神経生理学実験施設の拡張とそれに携わる研究者の確保を検討する。

【改革・改善策】

今後益々増加するであろうてんかんモデル動物の作出に対応したアニマルセンターの取り組みについて検討していく。

この動物の電気生理学的また神経薬理的な実証に膨大な時間と労力が必要で今後それは増加の傾向にあり、これに対応するための専任技術職員の配備を含めて対策を今後検討する。

③研究助成を得て行われる研究プログラムの展開状況**【現状の説明】**

私立大学ハイテク・リサーチ・センター構想によるてんかん分子病態研究センターは開設一年あまりと、その研究プログラムはまさに緒についたばかりであるが、今後の展開をにらみ、文部科学省、日本学術振興会に助成の申請を行っており、関連助成として以下二つの研究が採択されている。

科学研究費助成一般（A）「チャンネルを標的とした小児てんかんの遺伝子解析とモデル動物作出」平成 18～21 年は動物作出に特化した取り組みを展開させて、特に神経科学的な取り組みにより、治療に迫ろうとする試みである。一方、萌芽研究「乳児重症ミオクロニーてんかんにおける変異イオンチャンネル蓄積病態の実証」平成 19～21 年は、てんかんのうち重症な症状を呈する乳児重症ミオクロニーてんかんでの、発症病態に特化した研究展開を図るためのパイロット研究である。現在、以上の二つを今後の研究展開の方向として考えている。

【点検・評価】

開設まもない、てんかん分子病態研究センターから次の発展につながる研究が、科学研究費補助一般（A）ならびに萌芽研究として相次いで採択された意義は大きい。すなわち、研究プロジェクトの成果が評価されたことと、今後の展開に科学研究費で得られた成果が相互に利用できることを意味している。

一方で、分担者はこのほかにも関連研究で文部科学省や日本学術振興会に助成の申請を行っているが、不採択になっており、更なる改善が求められる。

【改革・改善策】

てんかん分子病態センターは開設間もないこともあり、今後の成果を利用して更なる科学研究費の獲得を目指し、研究の展開を図らなければならない。文部科学省の研究費にと留まらず、各種財団などの研究助成への展開をさらに模索していく。

IV. 教育研究施設・付置研究所 てんかん分子病態研究センター

(2) 研究における国際連携

①国際的な共同研究への参加状況

【現状の説明】

Georgia の Chavchadze State University & Institute of Physiology の Manager and Scientific Leader of the Project Professor である R. Solomonian 博士と「Inositol and its isomers for the epileptogenesis prevention: microarray gene expression analysis and behavioural studies」と題した共同研究を計画しロシアの International Science and Technology Center へ国際プロジェクトとして、grant 申請中である。

国立台湾大学医学部小児科の李教授と間で「小児のてんかんの分子遺伝学」の共同研究が進行中で、すでに、台湾大学医学部附属病院小児科のてんかん患者のサンプルがてんかん分子病態センターの機器により解析されており、数十種以上のあたらしい遺伝子異常が同定されており、現在発表準備中である。

University of California, Davis の Christoph Lossin, Ph.D とは「Rescue of epilepsy-associated premature stop codons with aminoglycosides」と題して乳児重症ミオクロニーてんかんの原因となるストップコドンにアミノ配糖体の抗生物質による読み飛ばし現象で治療しようとする共同研究が当センターとの間で開始された。これに伴い American Epilepsy Foundation に grant 申請中である。

中国、山東省の済南医科大学の小児科医師、王紀文博士を中日医学協会の支援の下、招聘し一年間「乳児重症ミオクロニーてんかんの分子生物学的研究」と題して当センターにて共同研究を行った。成果は、国際てんかん学会、国際小児神経学会、国際小児科学会他で発表し、現在、Micro chromosomal deletions involving *SCN1A* and adjacent genes identified in severe myoclonic epilepsy in infancy として *Epilepsia* に、「Identification and characterization of genetic abnormalities in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) and borderline SMEI (SMEB)」と題した論文を準備中である。

センター長、廣瀬伸一は世界てんかん連盟の Genetic commission として、てんかん分子病態研究センターで得られた成果を国際学会に還元している。具体的には現在、各国代表とてんかんの遺伝子診断の国際ガイドラインを作成中で、来年の5月に中国アモイで開催されるアジアオセアニアてんかん学会で中間報告し、その後平成20年中に世界てんかん連盟の名で発表予定である。

その他、北京中国医科大学第一病院の姜博士と「小児てんかんの分子生物学的研究」で共同研究計画が進んでおり、現在平和中島財団の国際共同研究助成に申請中である。また、企業との共同事業として、中国北京でミルス北京社と共同事業「中国のラボを利用したてんかんの遺伝子診断」のパイロットスタディーを「柿原財団」に申請し、250万円の助成を得た。

【点検・評価】

いくつかの研究が次々に国際的な共同研究へ進んでいることは評価できる。この多くは共同研究として、国際的に grant の申請が行われており、実際に進行中の共同研究となってきた。しかも、すでに助成がついた共同研究があり、今後が多いに期待される。本年に主要な高額機器が導入されたため、さらに多くの国際共同研究に応えることが可能となり、今後も世界の研究者が参加したり、またポスドクや国際グラント助成による留学生も増えたりすると思われる。

ただし、現時点では、個々の研究の国際化をセンターとしてバックアップする体制にはなってお

IV. 教育研究施設・付置研究所 てんかん分子病態研究センター

らず、各スタッフが所属する医学研究科の各専攻科レベルでの参加が中心である。具体的には、海外から共同研究者が長期滞在して研究しようとする場合、その経費や場所などの整備が必要と思われる。さらに、国際的な grant による助成が増えなければ、本センターでまかなえる予算には限度があり、やがては国際研究が不可能になる恐れがある。外国研究者と助成金獲得の情報をさらに交換して、それに備える必要があると思われる。

【改革・改善策】

今後、国際レベルでの共同研究をより推進させるため、実績に基づく大型予算の獲得をめざすとともに、大学としての支援体制の充実をはかる。

(3) 教育研究組織単位間の研究上の連携

①設置する大学・大学院との関係

【現状の説明】

本センターは、本学の主要な付置研究所の一つであるが、医学研究科が主体となっている研究所である。したがって、『私立大学ハイテク・リサーチ・センター構想』への研究助成申請も、医学研究科の研究指導教員と研究指導補助教員が中心となり、これに若干名の薬学研究科および理学研究科の教員が加わる形で進めてきた。現在の医学研究科は6つの専攻分野、すなわち人間生物系専攻、感染生物系専攻、病態構造系専攻、病態機能系専攻、病態生化学系専攻、そして社会医学系専攻からなるが、本センターのスタッフはそのうち4つの専攻（人間生物系専攻、病態構造系専攻、病態機能系専攻、病態生化学系専攻）に分かれて所属している。結果として、これらの専攻分野の研究指導教員と研究指導補助教員、薬学研究科と理学研究科の一部の研究指導教員と研究指導補助教員、それに各スタッフの下で指導を受けている大学院生やポスドクが利用する形になっている。設置された最新の研究装置・設備は、可能な限りその他の疾患の研究グループにも開放されている。現在までに大学院生一名がすでに卒業し、学位取得している。また、名古屋大学医学院から大学院生が当センターでの研究を進めている。

【点検・評価】

本センターが開設され実質1年ほどで、大型機器が導入されたのが数か月前であり、病院、大学の教育施設として、まだ十分公知されていない部分がある。しかしながら、すでに大学院生の研究に利用されており、今後も大学院生の教育機関として十分期待されると思われる。一方で、本センターには設置当初より、専用の建物はなく、医学部の二つの部屋を持ってセンターとしている。これでは福岡大学・病院の教育施設としては、十分とはいいがたい。

【改革・改善策】

てんかん分子病態研究センターに相応しいスペースの確保も全学的に検討する必要があるため、大学全体のキャンパス整備計画の中で検討していく。