

## 研究室便り

滋賀医科大学小児科 高野知行

現在、滋賀医科大学小児科学教室で進めている研究のうち、今回は3つの研究グループを紹介します。

### 1. 代謝内分泌グループ：UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）に関する研究

UDP-グルクロン酸転移酵素ファミリーはヒトのホルモンなどの内因性物質や薬剤や環境物質などの外因性物質の解毒を行なう重要な酵素群である。私たちの研究室はこの酵素群に関して国内外の研究をリードしてきた。主たる研究内容は、UGTの異常により引き起こされるヒトの病気のメカニズムの解明やUGTの多型による薬剤の副作用を解明するための基礎的研究である。

#### 1) 遺伝性非抱合型高ビリルビン血症の研究

UGTのなかでも、UGT1A1（ビリルビンUDP-グルクロン酸転移酵素）についての研究は遺伝性非抱合型高ビリルビン血症性（Crigler-Najjar症候群、Gilbert症候群）の遺伝子診断をもとに、病気の発症メカニズムの解明を行なっている。この研究の過程で私たちは日本人にはUGT1A1の遺伝子多型が存在することを明らかにし、それがGilbert症候群の日本人における頻度が人口の5-6%と非常に高いこと、母乳性黄疸の乳児側の原因である事を解明してきた。これらの疾患については日本国内のみならず、海外の症例の診断もおこなっている。遺伝子解析から培養細胞を用いた発現実験をもとに研究を進めている。

#### 2) UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）の遺伝子多型と薬剤代謝に関する研究

UGTはビリルビンのみならず、膨大な数の薬剤や内因性物質の解毒をおこなっており、なかでも1型ファミリー（UGT1）の研究を行っている。UGT1には9つのアイソフォームがあり（UGT1A1-1A10）、各々の酵素がそれぞれ多数の物質の解毒を行なっている。この研究において、私たちは日本人に存在するたくさんの遺伝子多型を発見し、培養細胞を用いた発現実験で、遺伝子多型がさまざまな薬剤にたいするUGTの代謝活性に変化をおよぼすことを発見し、報告してきた。これらの研究データは、臨床の現場における個人の薬剤の感受性の違いや副作用の発現の危険性を推測するための基礎となりうる。

### 2. 血液腫瘍グループ

滋賀医大小児科血液腫瘍グループは、太田茂現臨床研修センター長をチーフとし、小児科開設当初から活動している。臨床研究としては、小児がんでもっとも頻度の高い急性白血病に対し、1980年代から小児がん白血病研究グループに参加し、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫を中心に治療研究をおこなってきた。その結果、急性リンパ性白血病の5年無イベント生存率（EFS）は、80年代は40%程度であったが、年々成績向上がみられ、2000年代には70-80%にまで改善している。急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫についてもそれぞれ治療成績の改善がみられている。2003年には日本小児白血病リンパ腫研究グループが設立され、希少な小児血液腫瘍疾患を中心に全日本で統一した治療研究がおこなわれるようになった。我々もそれに参加し、10以上の臨床試験に参加している。また、これ以外にも、神経芽腫、横紋筋肉腫、脳腫瘍などの難治性固形腫瘍、再生不良性貧血などの難治性血液疾患の全国規模

の臨床研究にも参加している。基礎的研究としては、小児がんの中でも極めて難治である悪性ラブドイド腫瘍を中心とした小児固形腫瘍の発生起源などについて、数多くの細胞培養株を用いて薬剤による分化誘導などを行うことにより、その発生起源、分化方向、制御方法などに関する研究をおこなっている。その成果は数多くの英語論文で報告され、そのうち 6 編は学位論文となっている。

### 3. 神経グループ：皮質形成異常とけいれん準備性

神経グループでは大脳皮質奇形の発生病理とそのけいれん準備性に関する研究を行っています。大脳皮質奇形は難治性てんかんの重要な成因の一つですが、大脳皮質奇形を有するすべての患児がてんかんを発症することはない、そのてんかん原性の発現メカニズムについては不明な点が多く残されています。私たちはこれまで、ハムスターを用いたイボテン酸の脳内接種による皮質形成異常の実験系において、上衣下異所性灰白質、皮質下異所性灰白質、および多小脳回症の発生病態を解析してきました。この実験モデルの特徴は（1）自発性のてんかん発作を示さない、（2）1つの脳検体に上衣下異所性灰白質、皮質下異所性灰白質、または多小脳回を含む、複数の皮質形成異常を有する、（3）海馬に病変を有さない、の3点です。これら、1個体に複数の皮質形成異常を有するものの海馬病変を欠き、さらにてんかんを合併しないという点は、多くのヒトの大脳皮質奇形の臨床像に類似する特徴でもあります。現在、このモデルを用いて大脳皮質奇形を有する脳組織におけるけいれん準備性の発現基盤を形態学的に解析しています。（ヒトとハムスターの皮質形成異常を図に示しました。）

学会通信 129 号 平成 23 年 6 月 16 日発行



ヒトの皮質形成異常（左）とハムスターの皮質形成異常（右）を示す。矢印の部位が異常部位。