

わかっておらず、これらの疾患において神経変性を抑制することは、現状では難しい。

そこで、我々がこれまでに構築した培養細胞によるモデル系を用いて、今回、高感度免疫沈降系により、ミトコンドリア凝集のみを精製し、その後ナノLCを行って構成成分を同定した。

**【方法】** 高感度免疫沈降のためのMEFタグを付したGFP融合トランケートプリオンタンパク質発現プラスミドをマウス神経芽細胞腫由来N2a細胞にトランスフェクションし、48時間後に蛍光顕微鏡にてミトコンドリア凝集形成を確認した。その後、免疫沈降を行ってミトコンドリア凝集成分のみを回収しゲルにかけ、質量分析用の銀染色ののちバンドを切り出した。切り出したゲルからのタンパク質溶出を行い、ナノLCのショットガン法により構成成分を同定した。

**【結果・考察】** ミトコンドリア異常凝集体のおもな構成成分として、ミトコンドリア輸送に関与する細胞質成分の14-3-3タンパク質、およびミトコンドリア内膜成分のProhibitin-2に加え、分泌タンパク質の輸送系である小胞体-ゴルジ間の輸送に関与するSec23ipが同定された。また、これらのタンパク質に対する抗体を使って蛍光抗体法により確認したところ、確かにミトコンドリア凝集体との共染色が認められた。

以上の結果より、プリオン病に見られる異常ミトコンドリア凝集過程には、ミトコンドリア輸送過程と分泌タンパク質の輸送過程の制御の破綻が示唆された。

#### P1-5.

#### プリオン病における神経変性阻害効果を有する薬剤の同定

(医学部医学科2年)

○太田 行紀

(病態生理学)

宮下 佳奈、八谷 如美

**【目的・背景】** プリオン病における神経変性を防ぐ手段を検討することは、病気の進行を遅らせる手法に繋がるものである。本件分子機構の詳細は長らく不明であったが、我々はこれまでに、関連分子として14-3-3タンパク質アイソフォーム $\eta$ および $\zeta$ 、

Tom70、Miro1の4分子を、さらに最近の成果から分泌輸送に関わる分子の関与を見いだした。本疾患で、神経変性に抗する医薬品の探索は、これまでに見当たらないことから、本研究では、上述分子のなかでもとりわけ早期に関与する14-3-3タンパク質を標的とし、その阻害する医薬品を見いだすことでプリオン病の進行を遅らせることを目的として研究を行った。

**【方法】** マウス神経芽細胞腫由来Neuro2a (N2a)細胞にPrP<sup>Sc</sup>を発現させ、プリオンタンパク質の局在異常から生じる神経細胞死経路を再構成した。この系に14-3-3タンパク質阻害薬FusicoccumおよびBV02を添加し、14-3-3/PrP<sup>Sc</sup>複合体の形成阻害効果による細胞死遅延あるいは阻害効果を検討した。効果の判定には、MTTアッセイ法および蛍光顕微鏡によるイメージング解析を行った。

**【結果・考察】** 14-3-3阻害薬であるFusicoccumおよびBV02のいずれにも細胞死遅延効果が観察された。また、FusicoccumおよびBV02は、神経変性時に見られるプリオンタンパク質のミトコンドリアへの異常局在やミトコンドリアの異常凝集も抑制した。

FusicoccumおよびBV02は、14-3-3タンパク質に対してmode IIIで結合する基質に対し結合阻害活性を呈するが、mode IあるいはIIにおいてはその活性を示さないことが既にわかっている。プリオン病に対する治療薬はほとんどなく、急速な神経変性を遅らせる手段も現状では見当たらない。したがって、本研究で同定したこれら既存の薬剤によるプリオン病神経変性阻害効果は、今後、有効な治療薬となりうることが示唆された。

#### P1-6.

#### 当院における急性脳症疑いにて入院した127例の臨床的検討

(小児科)

○加藤 幸子、森下那月美、山中 岳

竹下 美佳、森地振一郎、石田 悠

小穴 信吾、柏木 保代、河島 尚志

**【背景・目的】** 急性脳症とは、感染症などを契機に急激に生じる脳機能の全般的な障害であり、非炎症性脳浮腫を病理学的特徴とする症候群である。発熱

に伴う意識障害やけいれんで発症する事が多く、発症早期に熱性けいれんや熱せん妄と鑑別する事が困難な例も少なくない。我々は第115回日本小児科学会総会にて、2005-2010年に急性脳症が疑われ入院した127例を検討し、脳症確定群と熱性けいれんを中心とした脳症否定群の比較において各種逸脱酵素（AST、ALT、CPK）の上昇、髄液IL-6、意識障害の遷延は脳症の重症度リスクファクターとなりえることを報告した。今回我々は、同127例中、画像所見もしくは脳波にて急性脳症を支持する所見を認めたと関わらず意識障害（JCS 10以上）が遷延しなかった例（脳症非確定群）に注目し検討した。

**【結果】** 急性脳症が疑われ入院した127例中、非確定例は21例17%（男：女=13：8、発症年齢4カ月～9歳）であった。病原体はインフルエンザウイルス8例、HHV-6 4例、RSウイルス2例、ノロウイルス1例、特定不能6例であった。脳波異常10例、MRI異常2例、SPECT異常12例を認めた。SPECTのみ異常所見がみられた例が3例存在した。1例に一過性の退行を認めたが、その他の例の短期予後は良好であった。脳症確定群と比較して、非確定群では血清クレアチニンが有意に低かったが、それ以外の入院時検査所見に明らかな差異は認めなかった。

**【まとめ】** 意識障害が比較的速やかに回復し、頭部MRI画像で異常所見がとらえられないにもかかわらず、SPECTにて異常所見を認めた疾患群が存在した。本疾患群の病態としてサイトカインストームの可能性は低く、血管内皮障害、再灌流障害、興奮毒性などが疑われた。本疾患群の短期予後はいずれも良好であったが、フォローアップの画像は重要であり、長期予後について今後検討する必要がある。

## P1-7.

### 統合失調症患者における再入院のリスク要因の検討

（社会人大学院博士課程3年精神医学）

○瀧田 千歌

（精神医学）

高江洲義和、大野浩太郎、井上 猛

（社会人大学院博士課程4年精神医学、東武中央病院）

志村 哲祥

**【目的】** 統合失調症は症状の再発と、それに引き続く再入院を繰り返すことのある疾患であり、その予防が治療戦略上非常に重要である。そのため今回我々は入院治療により急性期症状改善後の退院時点におけるその後の再入院のリスクに関連する要因を検討した。

**【対象】** 平成21年1月～平成24年2月の間に東京医科大学病院（以下当院）メンタルヘルス科病棟を退院し、その後1年以上当院外来通院を継続した統合失調症患者108名を対象とし、診療録を用いて再入院の有無と患者背景、ベンゾジアゼピン系薬剤の内服量、抗精神病薬の内服量と種類、退院時のGAFスコアの関係について後方視的に調査を行った。本研究は東京医科大学倫理審査委員会の承認を得た上で実施した。

**【結果】** 対象患者108名のうち44人（40.7%）が退院後2年以内に当院に再入院となった。再入院群は非再入院群と比較して、有意に退院時の年齢（ $38.1 \pm 13.9$  vs.  $48.1 \pm 16.7$  歳、 $p=0.001$ ）と統合失調症の発症年齢（ $25.2 \pm 11.0$  vs.  $33.0 \pm 14.9$  歳、 $p=0.003$ ）が低く、低学歴者の割合が高く〔大学以上：未満〕（16% vs. 43%、 $p=0.005$ ）就労年数（ $5.5 \pm 7.8$  vs.  $11.1 \pm 13.7$  年、 $p=0.018$ ）が短かった。又、退院時の抗精神病薬の総CP換算量（ $609.7 \pm 416.3$  vs.  $434.9 \pm 307.5$  mg、 $p=0.014$ ）と退院時総DZP換算量（ $18.5 \pm 12.4$  vs.  $8.0 \pm 7.8$  mg、 $p=0.002$ ）が多かった。Cox比例ハザードモデルの結果、退院時年齢（OR=0.977、 $p=0.036$ ）、学歴（OR=0.311、 $p=0.010$ ）、総CP換算量（OR=1.001、 $p=0.029$ ）、総DZP換算量（OR=1.078、 $p=0.000$ ）が再入院に関連する有意な要因であった。

**【考察】** 本研究結果より、統合失調症患者における低学歴、抗精神病薬の量、BZD系薬剤高用量使用