

記者会見内容

日時 10月4日（月）午後3時

岡山大学インキュベータ 2F 会議室

発表者 森山 芳則
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、
生体膜機能生化学分野 教授（56歳）

発表内容 ギリシャ時代からの難問：飢餓がてんかんを抑える仕組みがついに解明された。

解禁日 米国：10月6日（水）米国東部標準時 昼12時

日本：10月7日（木）日本標準時 午前1時

発表論文

雑誌名 NEURON （ニューロン）

論文名 Metabolic Control of Vesicular Glutamate Transport and Release

和訳： 代謝によるグルタミン酸輸送と放出の制御

著者 樹下成信、ジョン A グレイ、ロバート H エドワーズ、
ロジャー A ニコル、森山芳則ら 計10名

岡山大学院医歯薬学総合研究科と米国カリフォルニア大学医学部サンフランシスコ校他との共同研究

発表の要約

てんかんは世界人口の1%、約7千万人がかかる神経疾患です。て

んかんの多くは抗てんかん薬で治療できますが、約 1 / 3 の患者さんには抗てんかん薬が無効です（難治性てんかん）。ギリシャ時代から、難治性を含むてんかんの治療に**飢餓**が有効である事がわかっていました。現在では、これを利用してケトン食療法が行われています。飢餓やケトン食療法により、体内の脂肪が分解されケトン体と呼ばれる物質が作られます。このケトン体がてんかん発作をおさえるために有効な成分と考えられていますが、なぜ有効なのか、その理由は謎でした。私たちはこの謎を解明しました。

うまみ成分でもあるグルタミン酸は脳に大量に含まれており興奮性の化学伝達物質として働いています。グルタミン酸を用いた信号伝達（グルタミン酸化学伝達）は記憶、思考、行動など私たちの精神活動に必須なことがわかっています。

グルタミン酸の化学伝達＝心（精神）を作る基本反応の一つ

グルタミン酸化学伝達の異常な亢進がけいれん（てんかん発作）を引き起こします。

グルタミン酸化学伝達を支えるタンパクの一つが小胞型グルタミン酸トランスポーター(**vesicular glutamate transporter, VGLUT** と略)です。今回、このトランスポーター上にこのトランスポーターの働きをオン・オフするスイッチがあることを発見しました。このスイッチは体内では常にオンの状態にありますが、ケトン体が増加すると（飢餓やケトン食により代謝状態が変化すると）オフになることがわかりました。

スイッチがオフになるとグルタミン酸の信号伝達が低下し、てんかん発作（過剰な興奮状態）が収まることを培養神経細胞や脳切片そして動物実験を通じて証明しました。

この発見は、心（精神）と体（代謝）のつながりを直接的に示しただけでなく、このスイッチを利用して、難治性てんかんにも有効な薬剤開発、ひいては心を人工的に制御する道を拓くことにつながり

ます。そのため、現在、このスイッチの構造と仕組みを調べています。

グルタミン酸の化学伝達は「痛み」(神経疼痛) 感覚受容にも関わっています。従って、この発見は「痛み」(神経疼痛) が起こる仕組みや治療法の開発につながる可能性があります。

VGLUT 上のスイッチについて

VGLUT のスイッチは塩素イオンがオンし、ケトン体がオフします。神経細胞には約 10 mM の塩素イオンが含まれており、常にこのスイッチはオン状態にあります。飢餓によりケトン体が増えてきますと、ケトン体と塩素イオンが競合することにより塩素イオンの効果がなくなり結果的に VGLUT 活性はなくなります (オフ状態)。甘味をとるとケトン体の量が減るので、スイッチが再びオンに入り、グルタミン酸化学伝達が復活します。

キーワード 難治性てんかん、飢餓、ケトン体、
グルタミン酸、化学伝達、VGLUT、
トランスポーター

連絡先： 森山芳則 Tel 086-251-7933 (教授室)
moriyama@pharm.okayama-u.ac.jp

居室 自然生命科学研究支援センター、ゲノム・プロテオーム研究
部門 3 階 施設長室

又は

表 弘志准教授 薬学部 3 階 生理化学研究室 086-251-7925
omote@pharm.okayama-u.ac.jp



本日の発表

発表内容 新しいてんかん治療に結びつく神経情報伝達制御機構の発見について

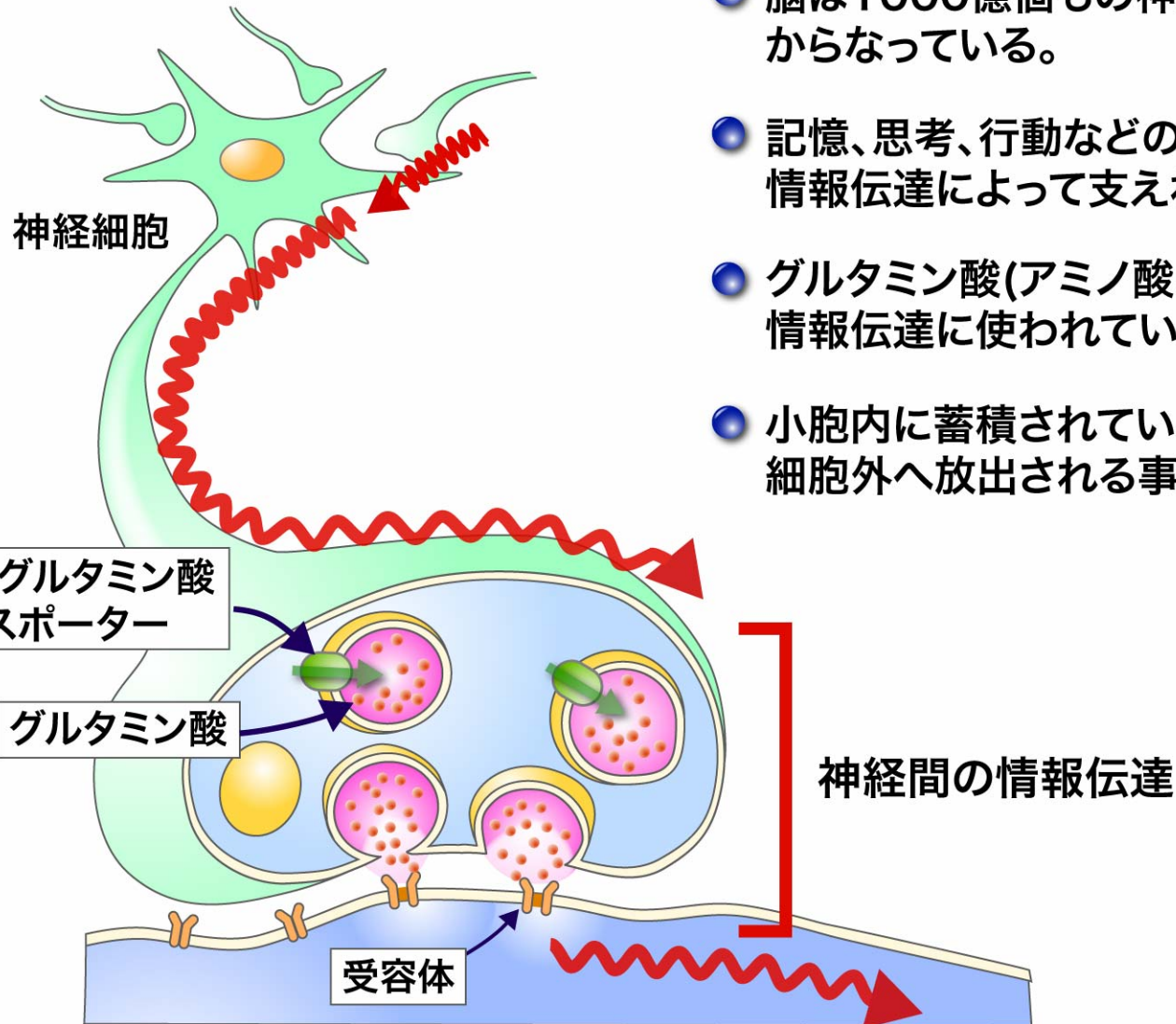
解禁日 米国:10月6日(水)米国東部標準時 昼12時
日本:10月7日(木)日本標準時 午前1時

- 1 ギリシャ時代からてんかんの治療に飢餓が有効である事が知られてきたが、そのしくみはわかっていませんでした。
私達は飢餓がてんかんを抑制する機構を解明しました。
- 2 神経間の情報伝達を支える小胞型グルタミン酸トランスポーター (VGLUT) がケトン体によって制御され、これにより情報伝達のスイッチがON/OFFされる事を発見しました。

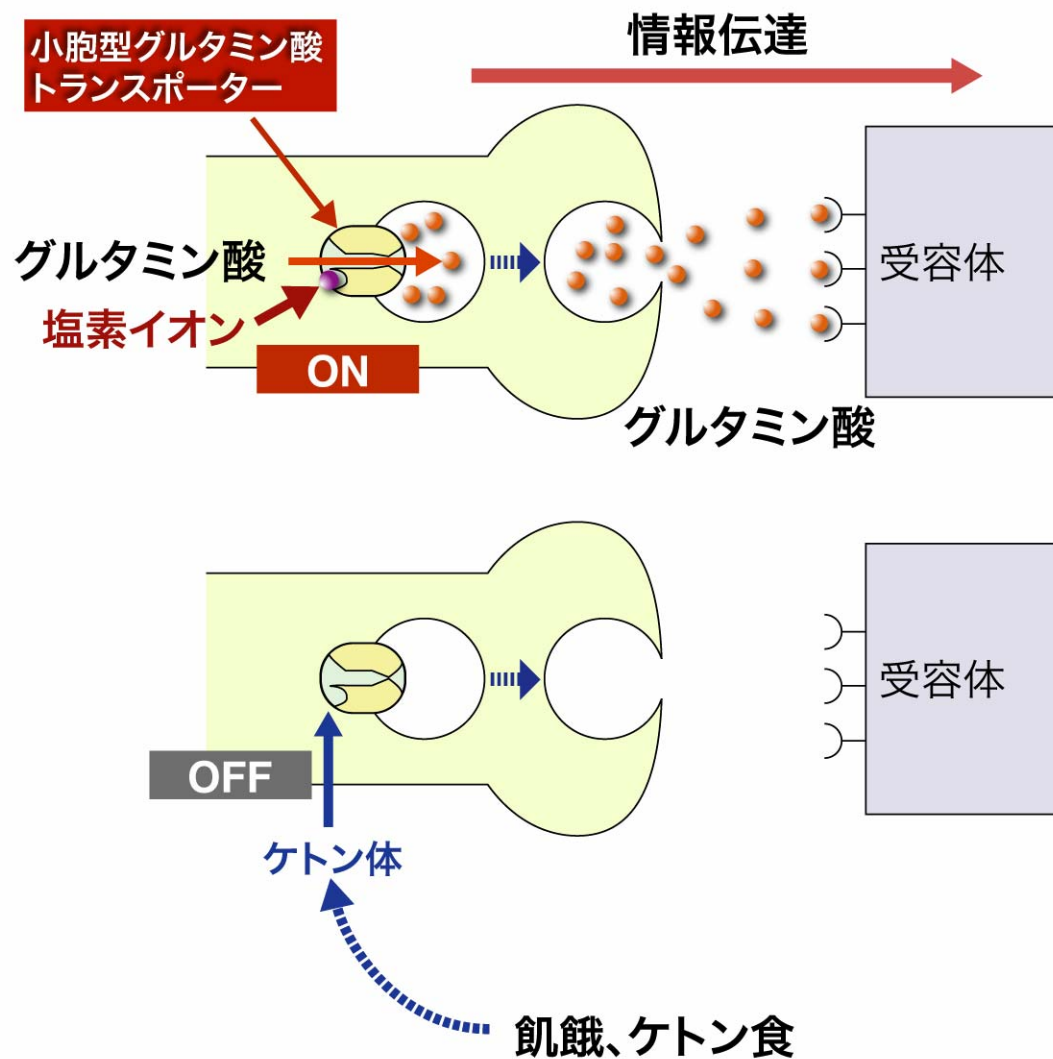
以上の発見は、代謝と精神活動(心)のつながりを示すもので、新しい精神疾患治療薬の開発にもつながるものです。

神経間の情報伝達は精神(心)を支える素反応

- 脳は1000億個もの神経細胞のネットワークからなっている。
- 記憶、思考、行動などの脳の働きは神経間の情報伝達によって支えられている。
- グルタミン酸(アミノ酸の一種)は神経間の情報伝達に使われている。
- 小胞内に蓄積されているグルタミン酸が細胞外へ放出される事で情報が伝達される。

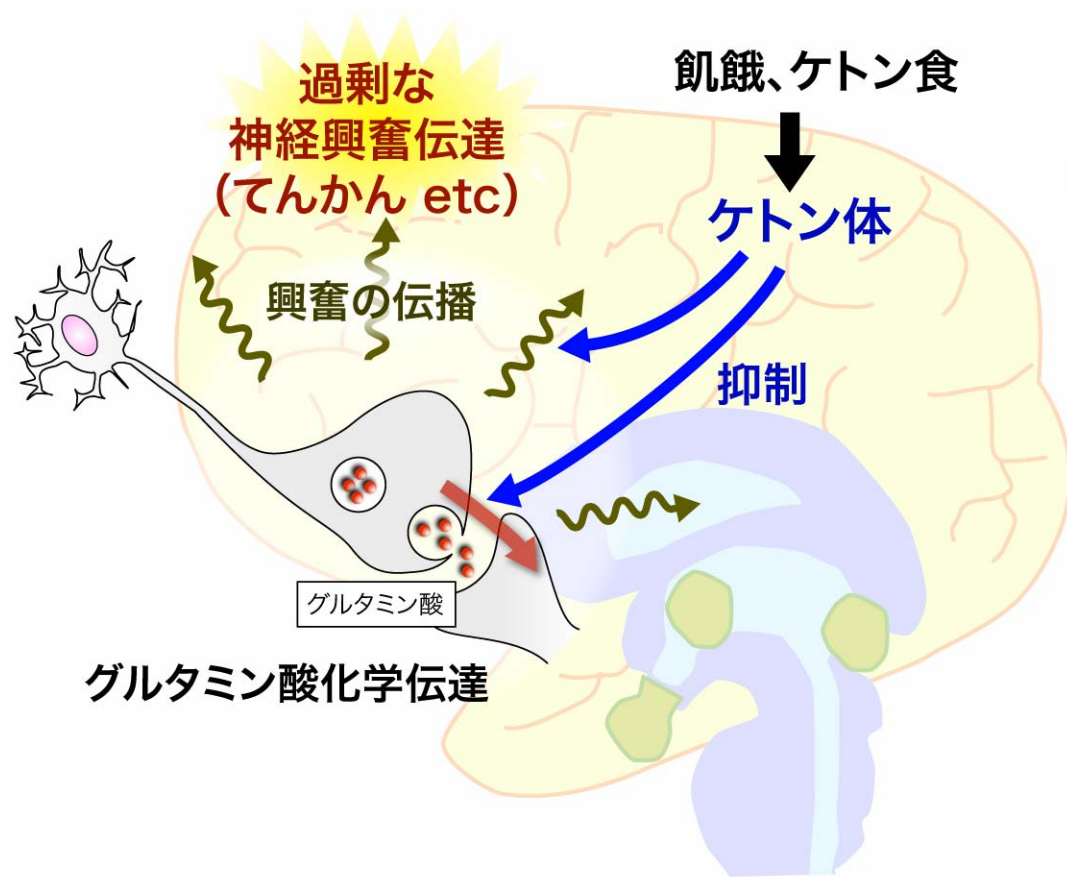


ケトン体によるグルタミン酸蓄積の制御



小胞型グルタミン酸トランスポーターは塩素イオンによって活性化(ON)され、ケトン体によって阻害(OFF)される。

飢餓、ケトン食によるてんかん抑制のしくみが明らかに



飢餓、ケトン食によるてんかん治療

- ギリシャ時代から知られていた

ケトン体により小胞型グルタミン酸トランスポーターのスイッチをOFF

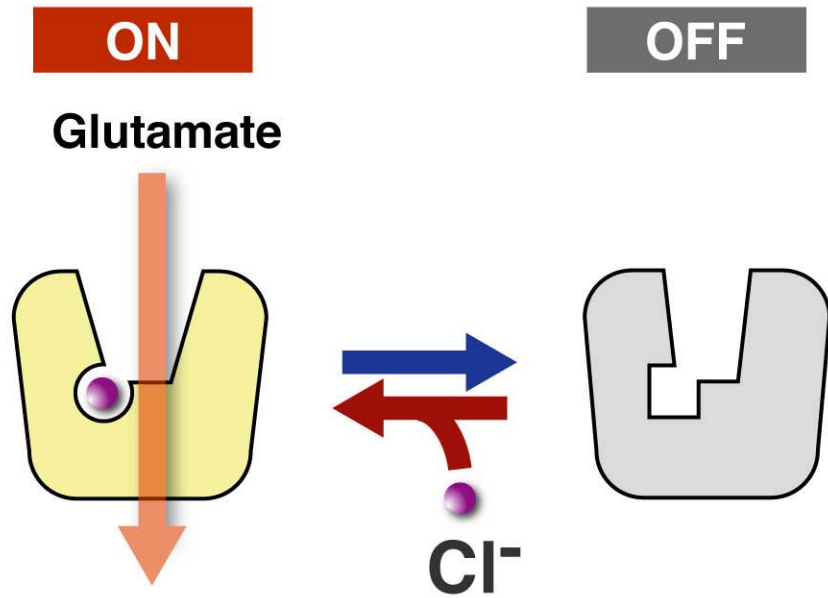
↓
グルタミン酸分泌の低下

↓
過剰興奮の抑制

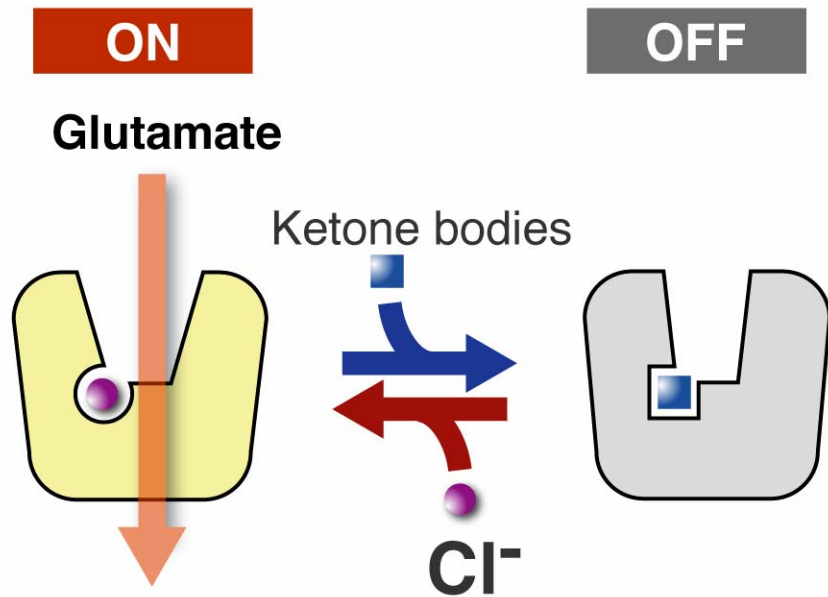
↓
抗てんかん作用

代謝と精神(心)のつながりが初めて明らかになった。
てんかん等の神経疾患の新しい治療法の開発が期待される。

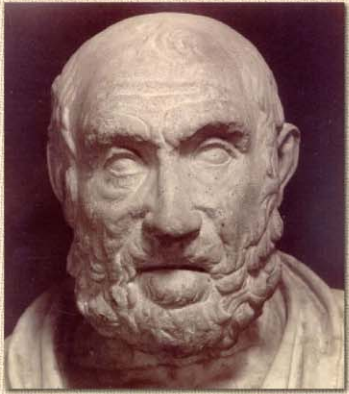
Cl⁻ is an allosteric activator and turns VGLUTs on



Cl⁻ is an allosteric activator and turns VGLUTs on



Hippocrates



BC460-377

Complete fasting is effective treatment for sacred diseases.

In the Bible, an epileptic child is brought to Jesus, who reportedly said to his disciples,

“ This kind can come forth by nothing but by prayer and fasting ” (The Bible, King James version 9:29)

Sacred disease



Sacred disease

Fasting and ketogenic diets have been used to treat epilepsy since biblical times. **But the mechanism is unknown.**

Switching of VGLUTs by Cl^- and ketone bodies may play a key role in the mechanism.