

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 373 号		学位申請者	野妻 智嗣
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学)
	副査	下堂 蘭 恵	副査	西 順一郎 (
	副査	池田 正徳	副査	石堂 康弘
<p>主査および副査の5名は、平成28年2月1日、学位申請者 野妻 智嗣 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) プロウイルス量など検査の測定時期はいつか。  (回答) 最初に医療機関を受診し、検体を採取した際に測定しており、そのデータを用いて解析を行った。</p> <p>質問2) HAMの発症年齢の基準は何か。また家族性HAMの発症時の臨床症状の特徴は何か。  (回答) HAMによる症状は歩行障害、排尿障害、感覚障害などがあり、その出現年齢をもって発症年齢と決定した。また上記臨床症状を初発症状として家族性HAMと孤発性HAMと比較したが両群に差は無く、特異的なものはなかった。</p> <p>質問3) 家族性HAMが発症しやすい地域はあるか。家族性HAMと孤発性HAMで治療方法や治療反応性に違いがあるのか。  (回答) 出水市や水俣市に複数の家系が存在した。治療方法や治療への反応性までは詳細に検討出来ていない。</p> <p>質問4) なぜ家族性HAMで発症年齢が低いのか。どういう機序が考えられるか。  (回答) 遺伝的背景を推測し、今回SLC6A19という関連遺伝子を同定した。他にも共通の遺伝子異常を想定している。</p> <p>質問5) 家族性HAMと孤発性HAMでは観察期間が異なるが、その間治療の変遷などによるバイアスはないか。  (回答) 治療方法に変遷があるのでバイアスは否定できない。治療方法による差までは検討出来ていない。</p> <p>質問6) Resultsの家族性HAMの男女数は反対ではないか。  (回答) ご指摘の通り、男性と女性の数は反対で男性7、女性33である。</p> <p>質問7) Table 1の急速進行群の症例数とFigure 2での症例数が異なるのはなぜか。  (回答) Figure 2の症例数が間違っている。急速進行群は家族性HAMで4例、孤発性HAMで35例である。</p> <p>質問8) 家族性HAMの臨床データが明らかになったが、今後保健的指導など考えているのか。  (回答) 発症に遺伝的要素の関与は考えているが、危険性は高くなく、過度に危険性を強調する必要はないと思われる。キャリア外来やHAM患者会などと連携し、キャリアやHAM患者の家族に対しての指導など引き続き行いたい。</p> <p>質問9) HAMにtranscontinental subtypeが多いとされるが、ATLではどうか。  (回答) ATLではsubtype毎の研究は少なく、subtype毎の発症率の差は報告されていない。</p> <p>質問10) プロウイルス量は急速進行群で緩徐進行群より低いと記載されているがこれは孤発性HAMだけではないのか。  (回答) 論文の中では孤発性HAMのみで有意に低い値である。訂正する。</p> <p>質問11) 兄弟が67.5%ということだが垂直感染か。母親が発症し、兄弟が発症していた場合はどの群に分類されたか。  (回答) 家系内での発症時期に大きな差は無く、垂直感染の可能性が高いと考えられる。3人以上発症しているのは1家系のみで親子例に分類した。</p>				

## 最終試験の結果の要旨

質問12) 兄弟で発症した例と発症していない例で临床上や検査データなどに差があるのか。

(回答) 1家系の中でHAM発症例とHAM未発症例のキャリアを比較するのが最適だと考えたが、臨床情報、検体としても数が少なく、残念ながら今回は解析できなかった。

質問13) 急速進行例でプロウイルス量が少ないが、どういう機序が考えられるか。

(回答) 急速進行群では細胞障害性T細胞がより活性化し、末梢血での感染T細胞を破壊し、プロウイルス量が低値となっている機序を推測している。

質問14) 家族性HAMでは女性の割合がさらに高いがなぜか。更年期の影響などあるか。

(回答) 性差による差違について解析したが、臨床症状検査データで有意差があるものは少なかった。ATLは男性に多く、HTLV-1に対する反応に性差があると推測される。高齢発症で急速進行群が多いので更年期でのホルモンバランスが影響している可能性はある。ただし年齢によるものか女性特有のものかは今回明らかにできなかった。

質問15) C型肝炎ではエストロゲンの補充などが閉経後女性患者のウイルスを抑制するが、HAMに関してはどうか。

(回答) ホルモン補充療法や骨粗鬆症薬、高脂血症薬でのHTLV-1に対する影響は検討出来ていない。

質問16) HBZでのRNAの二次構造など核酸レベルに差があるか。

(回答) Japanese subtypeの方がHBZのmRNAの発現は高値であったとの報告はある。transcontinental subtypeでHAMになりやすい機序をHBZ以外のウイルス遺伝子の機能を含め今後検討したい。

質問17) HAMの発症頻度に差があるが、地域によって発症率に差があるのか。また発症頻度の差は宿主要因によるのか。

(回答) カリブ海ではHAMの発症頻度が高く、日本ではATLが高いとされる。これには宿主側の遺伝的背景の違いのほか、カリブ海ではtranscontinental subtypeが、日本ではJapanese subtypeが多いというウイルス側の要因も考えられる。

質問18) 感染経路の影響をどう考えるか。また環境要因としてどのようなものが考えられるか。

(回答) 感染経路の同定は難しく、今回男女の比較などで差を見いだそうとしたが有意な結果は得られなかった。また現在のところHAM発症に関与する環境要因は同定されていない。

質問19) 家系内発症が多いとのことだが、HAMの新規発症者やその家族に対してどのように説明すべきか。

(回答) HAMに対する早期発見・早期治療は重要だが、キャリアの段階での予防法が確立されていないので、どの様に情報を伝えるかは症例ごとに異なってくると思われる。キャリア外来など利用しながらHAMの早期発見に努めたい。

質問20) 高齢者で急速進行群が多い理由は何か。免疫を収束する機能が低下している影響などはどうか。

(回答) 急速進行群では髄液細胞数、蛋白、抗HTLV-1抗体価ともに高く、免疫機能の変化が最も影響していると考えられる。末梢血のプロウイルス量が低値であり、細胞障害性T細胞の活性化の機序などを推測しているが、その活性化に年齢による免疫収束機能の低下による炎症の遷延などが関与している可能性はある。

質問21) エクソーム解析で同定された遺伝子に共通点があるか。エピジェネティックな機序の関与はどうか。

(回答) HLAは免疫に関与するものであるが、それ以外のSLC6A19、CEP350、YIPF1には共通する機能は見いだせなかった。今回同定、候補となったSLC6A19はエクソソームに、USP49はmRNAのスプライシングに関わるためエピジェネティックな要素もHAM発症に重要な役割を果たすと思われる。今後検討したい。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。