

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 352号	学位申請者	丸山 慎介
審査委員	主査	高嶋 博	学位
	副査	佐野 輝	副査
	副査	渡邊 修	副査
			博士 (医学)
			小賤 健一郎
			岡本 康裕

Relationships between CAG repeat expansion length and disease progression history in patients with childhood-onset dentatorubral-pallidoluysian atrophy

(小児期発症の歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症における  
CAG リピート数と症状発症時期の関連性の検討)

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) は脊髄小脳変性症の 1 つで日本人に多く、遺伝子や臨床像についての多くの報告が日本から発表されている。CAG リピート数が発症年齢や臨床症状との間に関連性があることを報告されているが、小児期発症の DRPLA における関連性はこれまで検討されていなかった。そこで学位申請者らは、単一施設における CAG リピート数の判明している小児期発症 DRPLA の患者 9 例を後方視的に検討し、臨床症状が出現した年齢と CAG リピート伸長数との関連を検討した。また、過去の文献を検索し小児期発症 DRPLA の症例報告を集め、13 症例で同様の検討を行い単一施設での報告と比較した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 発症年齢、てんかん、不随意運動、知的退行、自律神経障害、独歩不能、経口摂取不能の各症状が出現した年齢と CAG リピート数との間に負の相関を認めた。
- 2) 寝たきり、呼吸障害の各症状が出現した年齢と死亡年齢でも同様の傾向が認められたが統計学的に有意ではなかった。
- 3) 文献例では、発症年齢、てんかん、知的退行において CAG リピート数と負の相関を認めた。不随意運動、独歩不能においては有意差を認めなかったが同様の傾向を認めた。得られた回帰直線は単一施設で得られた結果とほぼ同等であった。
- 4) 小児例で得られた回帰直線は CAG リピート数の少ない成人例の報告と比べると傾きが異なっていた。連続すると折れ線状になることが明らかとなった。

小児期発症例でも CAG リピート数と症状の出現時期に相関があることが示唆された。その一方で発症の機序や遺伝における男女の差などについては不明な点があり、今後解明され治療法の開発が期待される分野である。

本研究は、小児期発症 DRPLA における CAG リピート数と臨床症状の発症時期の関連を検討したものであり、その結果、発症年齢や臨床症状の発症時期が CAG リピート数と相関することが示され、また文献例でも検討することで施設間の差はなく、リピート数が発症時期を決定する最大の要因であることを示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。