

## 最終試験の結果の要旨

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 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	佐野 輝	副査 小賤 健一郎
	副査	渡邊 修	副査 岡本 康裕

主査および副査の5名は、平成27年9月11日、学位申請者丸山 慎介 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。

質問1) DRPLA で認められるてんかんは Homogeneous であるのか？またどういったタイプで、generator はどこと考えられるのか？

(回答) 小児期に認められるてんかんの多くはミオクローヌステんかんであり、光刺激で誘発されやすいという特徴を持ち、同質のものであると考えられる。しかし、小児期 DRPLA の発作タイプはミオクローヌスに限らず全身強直間代発作や強直発作、失立発作、欠神発作など多彩であった。発作起源は皮質であると考えられる。

質問2) 発作回数の頻度や薬剤抵抗性などと CAG リピート伸長の関連性について解析されたか？

(回答) 今回の検討では行っていない。またサブ解析としても年齢や回数などパラメーターが多くなるため行っていない。早期発症の方がより早期から皮質機能低下が起りてんかん発作の回数自体も減ると推測している。

質問3) 原因遺伝子の分子学的構造や動態はどうなっているか？またポリグルタミンがどう疾患発症に影響しているのか？

(回答) Atrophin1 は N 末端に nuclear localizing signal (NLS) と C 末端に nuclear export signal (NES) を持ち、中枢神経細胞の核内に取り込まれる。切断によって2つのフラグメントになり、N 末端側は核内にとどまって機能し、C 末端側は細胞質内で機能する。ポリグルタミン鎖が長くなると核内や細胞質内に蓄積することが示されており、特に細胞質内にある C 末端側の蓄積の分解が遅くなるため、神経変性に重要な役割をしていると示唆されている。

質問4) CAG リピートはニューロンにおいてユビキタスであると思われるが、症状は限定的である理由はなにか？

(回答) 過去に報告された病理学的な検討からポリグルタミンの蓄積には部位ごとに差が生じている。差を生じる理由は不明だが、ニューロンの活動性や機能などが関係しているのかもしれない。この差が症状の出現の差となっていると思われる。

## 最終試験の結果の要旨

質問 5) ポリグルタミンが増えると全体が障害されるのか、specific に障害されるのか？

(回答) 全体的に障害が強くなるがその中でも特に障害される部位が出てきて、小児期発症にのみ見られてくる症状があると考えている。

質問 6) 知的退行の定義は難しいが、いつから退行としたか？

(回答) 小児期の場合、精神運動発達遅滞を早期から認めている。また発達もあるため時期を特定しづらい。今回の検討では、知的能力がピークと考えられた年齢を開始年齢として検討した。

質問 7) 症例に性差が生じている理由は？

(回答) 理由は不明である。

質問 8) Atrophin1 遺伝子の生理的な役割は？

(回答) 機能はよく判っていない。タンパク質ドメイン特異的結合や転写活性化などが示唆されている。

質問 9) リピート伸長と病理の関連性について

(回答) 長いほど障害の程度が強く、拡がりもあると報告されている。

質問 10) リピート伸長は生涯一定か？

(回答) 一定である。

質問 11) DRPLA の死因はなにか？

(回答) 今回の検討で 9 例中 5 例が死亡し、いずれも呼吸機能や心機能の低下によるものであった。

質問 12) リピート伸長と発症時期、症状の発現時期は直線状となるのか？

(回答) 成人群と小児群それぞれは回帰直線が得られるが、同じ傾きではなく、重ねると折れ線状になる。同様の傾向が同じトリプレットリピート病である Huntington 病でも見られる。

質問 13) 統計学的に Spearman's Rank Correlation を用いた理由は？

(回答) 1 つの症例に発症年齢と CAG リピート伸長数という 2 種類の順序変数があり、その 2 つの順序変数の間に相関があるかどうかを検定するため。

質問 14) CAG リピート伸長数を数える方法は？

(回答) 末梢血白血球から DNA を抽出し、トリプレット領域を挟み PCR 増幅を行い、蛍光シーケンサーによるフラグメント解析によって行う。

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。