







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第506号	氏名	山田 博
審査委員会委員	主査氏名	寺尾 岳	
	副査氏名	藤原 正	
	副査氏名	横井 功	
論文題目			
The ominous sequence in patients with tuberous sclerosis complex (結節性硬化症患者における予後不良因子連鎖の検討)			
論文掲載雑誌名			
Brain & Development			
論文要旨			
<p>結節性硬化症は、けいれん発作、知的障害、血管繊維腫を三大症状とする神経皮膚症候群であり、常染色体優性遺伝で、9q34 (TSC1), 16p13.3 (TSC2) の2つの原因遺伝子が指摘されている。その臨床像や重症度には多様性があり、遺伝子変異部位による重症度との相関についての検討が十分でなく、予後予測することも困難である。そのため、今回の研究においては、7症例と比較的少数ではあるが、これらの対象を多角的に検討することにより、予後不良因子の抽出に努めた。対象は男性1例、女性6例で、年齢の分布は4歳から38歳であった。てんかん、知的障害、顔面血管線維腫、巨細胞性星細胞腫、上衣下結節、皮質結節、心横紋筋腫、腎病変について精査し、白血球から遺伝子変異の同定も行った。その結果、7例中5例が孤発例で、2例が家族内発症であった。7例は腎血管筋脂肪腫群3例、腎血管筋脂肪腫/多嚢胞腎合併群1例、多嚢胞腎群2例、腎病変を認めない群1例に分類された。腎血管筋脂肪腫群3例のうち2例は、進行性増殖性の腎血管筋脂肪腫を認め、乳児期早期にWest症候群を発症し、その後難治性てんかんに移行した。これらの2例はいずれも顔面血管線維腫を合併し、TSC2遺伝子多型を認めた。したがって、結節性硬化症患者において進行性増殖性の腎血管筋脂肪腫、顔面血管線維腫、およびTSC2遺伝子変異は予後不良因子と考えられた。</p> <p>本研究は、結節性硬化症の予後不良因子を多角的に同定しようと試みたものである。症例数が少なく、今回の結果がどの程度一般化できるのか不明であるが、少なくとも結節性硬化症の予後不良因子の候補を多角的に探索したという意義はあると考えられる。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 課・論	第 506 号	氏 名	山田 博
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	土屋 岳 
		副査氏名	藤原 功 
		副査氏名	楊 井 功 
<p>学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 結節性硬化症の有病率が1万人に1人とすると、大分県の人口がおよそ120万人であることから120人は存在すると考えられるが、今回の症例数が7人と少ないのはなぜか。 2. 結節性硬化症の診断基準は何か。 3. 症例3はTSC2もなくてんかんもないので、症例1や2の群に入れるのはいかがなものか。 4. 症例7は生後11か月なので、今後、他の群へシフトしていく可能性はないのか。 5. 今回の対象7人中6名が女性であるのは、偶然なのか、一般的に性差があるのか。 6. 既に遺伝子解析の結果を報告した3症例に、今回新たに4症例を追加して検討したのか。 7. 症例1のBNS発症は1年であるが遅くはないか。 8. 症例2は外国で既に遺伝子解析を受けているのか。 9. 被検者一覧の中にある「2°」は何を意味するのか。 10. TSC遺伝子は様々な部位で変異していることが報告されているが、その変異がどの様にしてこの疾患の病態に関係するのか。 11. 変異の場所（影響を受けるアミノ酸の種類）と症状に関係は認められるのか。 12. 酵素蛋白を構成するアミノ酸が異なったものに変わって三次構造に変化を来しているはずだが酵素に活性は保持されているのか。 13. 酵素活性が構造変化によりデジタル的に変化するのなら症状の多様性をどのように説明するのか。 14. TSC遺伝子は発症のためのスイッチで、いろいろな症状を発現する遺伝子は他にないのか。 15. 血管線維種の重症度は、どのような基準を用いたのか。 16. エキソン、イントロン境界部のDNA塩基配列は決定しなかったのか。 17. 解析した7症例のうち2例には、今回用いた塩基配列決定方法によってTSC1、TSC2遺伝子のどちらにも変異がみつからなかったとのことであるが、どのような理由が考えられるか。 18. 遺伝子モザイクの可能性を考えDNAをリンパ球からでなく、腎など病変臓器から採取することを行わなかったのか。 19. 心臓の横紋筋種は幼少時には縮小したり、腎臓の血管筋脂肪腫は小児期に増大したりするとのことであるが、時間経過によって腫瘍の増大、縮小が生じる現象は、どのような理由が考えられるか。 20. 多発性嚢胞腎のPKD1以外の原因遺伝子とTSC1遺伝子が関連する可能性はないのか。 21. 塞栓術が血管筋脂肪腫の治療に用いられても、死亡することがあるのか。 <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 山田 博

論 文 題 目

The ominous sequence in patients with tuberous sclerosis complex

(結節性硬化症患者における予後不良因子連鎖の検討)

要 旨

【背景】結節性硬化症はけいれん発作、知的障害、血管線維腫を三大症状とする神経皮膚症候群であり、常染色体優性遺伝疾患で9q34(TSC1)、16p13.3(TSC2)の2つの原因遺伝子が指摘されている。その臨床像や重症度は極めて多様性があり、遺伝子変異部位による重症度との相関についての検討に乏しく、症例毎に適切な治療を選択することや予後を予測することは困難である。今回我々は結節性硬化症患者の臨床像やその臨床経過を詳細に検討し、遺伝子変異との関連から、予後不良因子連鎖を検討した。

【方法】大分大学小児科および関連病院にて経過観察している結節性硬化症患者の臨床像を後方視的に詳細に検討し、文書による同意を得た上で遺伝子変異を同定した。対象は7例(男1女6、年齢4~38歳)で、てんかん(West症候群/症候性局在関連てんかん)、知的障害、顔面血管線維腫、巨細胞性星細胞腫、上衣下結節、皮質結節、心横紋筋腫および腎病変について検討。腎病変により、腎血管筋脂肪腫群、腎血管筋脂肪腫/多嚢胞腎合併群、多嚢胞腎群、腎病変を認めない群とに分類し、さらに腎病変はそれぞれ重症度分類を行った。遺伝子変異の同定は、患者末梢血白血球からDNAを抽出しPCRおよびHeteroduplex analysis、Enzyme mismatch cleavage法によって変異スクリーニングを施行後、ダイレ

クトシーケンス法にて行った。

【結果】7例中5例が孤発例で2例が家族内発症だった。腎血管筋脂肪腫群3例、腎血管筋脂肪腫/多嚢胞腎合併群1例、多嚢胞腎群2例、腎病変を認めない群1例だった。腎血管筋脂肪腫群3例のうち、最重症 grade3 の進行増殖性腎血管筋脂肪腫を認めた2例(症例1と2)は、乳児期早期に West 症候群を発症し、その後難治性てんかんに移行した。顔面血管線維腫は進行増殖多発性で、巨細胞性星細胞腫を認め、上衣下結節、皮質結節とも重度、知的障害も重度であった。一方他群では、てんかんは症候性局在関連てんかんで、West 症候群や Lennox-Gastaut 症候群の既往はなく、治療反応性も良好で、脳内病変、知的障害とも比較的軽度であった。遺伝子変異は7例中5例に同定でき、うち2例は novel 変異だった。進行増殖性の腎血管筋脂肪腫を認めた2例(症例1と2)はともに *TSC2* 遺伝子変異だった。常染色体優性多嚢腎嚢胞の原因遺伝子である *PKD1* は *TSC2* 遺伝子と同一染色体上にあり、*PKD1-TSC2* 隣接遺伝子症候群として報告されているが、今回の検討では多嚢胞を認めた症例はいずれも *TSC1* 遺伝子変異であった。

【考察】結節性硬化症の各臨床像と遺伝子型との関係は、てんかん重症度と *TSC2* 遺伝子変異との相関や腎血管筋脂肪腫と知的予後との相関等、個別的な報告があるが、未だ一定の見解は得られておらず、系統的、臨床的な重症度分類とその相関性の検討は十分に行われていない現状である。結節性硬化症は *TSC1/TSC2* 遺伝子障害とそれに伴う mTOR 経路を介した細胞増殖の異常が基礎病態であり、mTOR 活性の強さが疾患の重症度に強く影響を与える。今回の検討では、進行増殖性の腎血管筋脂肪腫、顔面血管線維腫および *TSC2* 遺伝子変異を有する一群は、てんかん、脳内病変、知的予後とも不良であることを明示した。臨床的に、この予後不良群に対してはより注意深い経過観察が必要であり、近年腎癌や本結節性硬化症の治療薬として試みられている mTOR 阻害剤の最もよい適応となると思われる。*TSC1* と *TSC2* 遺伝子生成蛋白ハマルチンとチュベリンは相互に複合体を形成し作用するため、両遺伝子変異による臨床像の違いは無いはずであるが、今回の検討でも *TSC2* 遺伝子変異に起因する場合がより重症となっていた。また多嚢胞腎を認めた症例は *PKD1* 遺伝子と同一染色体上の *TSC2* 遺伝子変異ではなく *TSC1* 遺伝子変異であり、これらの所見は両遺伝子間による相互の修飾や関与の存在を示唆していた。

【結論】結節性硬化症患者における進行増殖性の腎血管筋脂肪腫、顔面血管線維腫および *TSC2* 遺伝子変異は予後不良因子連鎖である。