

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	菊本 舞
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1、2 項該当		
論文題目 “Raisin bread sign” feature of pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy (Pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy の特徴的画像所見としてのレーズンパン徴候の診断的意義)			
論文審査担当者			
主査	教授	堀江 信貴	印
審査委員	教授	栗井 和夫	
審査委員	講師	淵上 学	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>Pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy (PADMAL)は常染色体顕性遺伝性の遺伝様式を示す脳小血管病であり、若年期より橋に好発する微小梗塞を特徴とする。原因遺伝子が <i>COL4A1</i> 3'非翻訳領域の 1 塩基変異であることが 2016 年に明らかにされたが、国内外での PADMAL に関する報告数は限定的であり、病態については未だ不明な点も多い。しかし若年で発症し、その後も脳梗塞を繰り返す転帰をたどることから、疾患が患者の QOL に与える影響は大きい。より適切な遺伝学的検査を行って過小診断を防ぐと同時に、治療方針の決定における一助とするために、スクリーニングに有用な徴候の同定が望まれる。今回申請者らは、PADMAL の特徴的頭部画像所見を同定し、若年性脳梗塞患者へのスクリーニングに用いることが可能であるか検証することを目的として本研究を行った。</p> <p>方法としては、未診断の家族性脳小血管病の 1 家系内に含まれる 2 名の患者に対して全エクソーム解析とサンガー法を用いて、原因遺伝子の同定を行った。また、これら 2 症例の頭部 MRI で共通して認められる画像所見を同定した。更に若年性脳血管病コホートに登録されている 40 症例（発症年齢 31~50 歳）の頭部画像検査結果を評価し、前述の画像所見を用いてスクリーニングを行った。</p> <p>結果としては、家族性脳小血管病の家系内患者 2 名に対して行った遺伝子評価で <i>COL4A1</i> 3'非翻訳領域の 1 塩基変異を共通して認め、経過と併せて PADMAL と診断した。加えて、これら 2 症例において、頭部 MRI で橋に両側性かつ多発性の楕円形の梗塞巣が共通して認められることを見出した。この画像的所見がレーズンパンに類似することから、申請者らは同所見を“レーズンパン徴候”と名付けた。これらの患者のうち 1 例で病理解剖を行ったところ、レーズンパン徴候として認められた橋の梗塞巣は病理学的所見とも対応していた。組織学的評価を行ったところ、ヒアリノーシスと血管中膜の肥厚が梗塞をきたしていない領域に分布しており、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症や、ラクナ梗塞とは異なるパターンを示した。更に錐体路萎縮を橋、延髄、頸髄レベルで認めた。次に、若年性脳血管病コホートに登録されている 40 症例に対してレーズンパン徴候を用いてスクリーニングを行ったところ、新たに 2 名の患者がレーズンパン徴候陽性であり、うち 1 名は明らかな若年性脳梗塞の家族歴を有さなかった。これら 2 名の患者に対して遺伝学的検査を行ったところ、前述の家族性脳小血管病の家系内患者 2 名と同一の <i>COL4A1</i> 3'非翻訳領域の変異を認め、PADMAL と診断した。この結果より、レーズンパン徴候は高い陽性的中率を示し、若年性脳血管病患者を対象とした PADMAL のスクリーニングに有用であると考えられた。臨床的所見としては、本研究で対象とした PADMAL 患者 4 名の全例で四肢腱反射亢進を認めたが、非 PADMAL 群ではこの所見は認められず、PADMAL に特徴的であると考えられた。</p>			

以上の結果から、申請者らは PADMAL の特徴的画像所見としてレーズンパン徴候を同定し、コホートにおける検証の結果、高い陽性的中率を示すことを確認した。また病理学的検討で、レーズンパン徴候との対応を検証するとともに、他の脳小血管病を呈する常染色体顕性脳動脈症とは異なるパターンを示すことを確認した。本論文は、既報では確立されていなかった PADMAL の特徴的画像所見を同定し、かつコホートでの検証および病理学的所見との対応を示した点で新規性と重要性がある。今後の PADMAL に関する研究に大きく貢献する報告と考えられた。

よって審査委員会委員全員は、本論文が菊本舞に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。