

## 論文審査の要旨

申請者の所属する研究所では、内視鏡的粘膜切除術による人工食道潰瘍に対して自家口腔粘膜上皮細胞シートを用いての臨床研究が行われ、狭窄の防止と治癒の促進に成功している。申請者はさらにこの再生治療の一般化を目指し、他の細胞ソースとして皮膚の表皮細胞適用の可能性を大動物モデルでの一連の作製と移植手法を開発し、自家培養皮膚細胞シート移植による狭窄防止を追究した。

この結果により、臨床での食道内視鏡治療後人工潰瘍の再生医療的アプローチにおいて、口腔粘膜細胞だけでなく皮膚表皮細胞も細胞ソースとして使える選択肢を実験的に明確にした。また、広範囲切除病変において多くの細胞シートが作製可能となっただけでなく、将来的に他家移植による産業化・工学製品などの観点からもより有益であることが示された。

以上により、きわめてユニークな移植細胞シート再生治療の可能性を明らかにし、再生治療の普及の可能性に加え同種細胞シートの利用の可能性を示唆する研究は高く評価され、博士論文に相応しいものと判定した。

|           |   |
|-----------|---|
| 氏 名       | サ トウ ユウ コ<br>佐 藤 裕 子  |
| 学 位 の 種 類 | 博士（医学）  |
| 学位授与の番号   | 甲第 538 号  |
| 学位授与の日付   | 平成 24 年 3 月 16 日  |
| 学位授与の要件   | 学位規則第 4 条第 1 項該当（医学研究科専攻，博士課程修了者）   |
| 学位論文題目    | Glucocorticoid therapy in Duchenne muscular dystrophy-improvement of psychomotor function<br>(Duchenne 型筋ジストロフィーの副腎皮質ステロイド療法による運動機能と知能への影響) |
| 主論文公表誌    | Brain & Development 投稿中   |
| 論文審査委員    | (主査) 教授 齋藤加代子<br>(副査) 教授 大澤真木子，柴田 亮行  |

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

Duchenne 型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) は進行性の筋力低下と筋萎縮を主症状とする筋原性の疾患である。DMD は正常知能を示す例から有意語がなく重度の言語発達遅滞を示す知能障害を示す例が存在するが、DMD における知能障害の病因は明らかになっていない。現在、薬物療法として副腎皮質ステロイド (prednisolone : PSL) の投与が行われている。

本研究では DMD 患児への PSL 投与の影響について明らかにするために、運動機能と知能 (intelligence quotient : IQ) を含む、DMD の臨床所見と遺伝子変異について検討した。

### 〔対象と方法〕

1. DMD 患児 28 例 (5~7 歳) を対象として遺伝子変異を解析する。変異同定方法は、Multiplex PCR 法、MLPA 法、cDNA ダイレクトシーケンスを行った。

2. 対象は、PSL 投与群 20 例 (5~7 歳) と PSL 非投与群 8 例 (5~7 歳) の DMD 患児とした。分析内容は PSL 経口投与治療前と治療 6 ヶ月から 2 年の運動機能の評価として徒手筋力テスト (manual muscle testing : MMT)、起立所要時間、血清 creatine kinase (CK) 値、知能障害の評価とし IQ 値を比較検討した。さらに、投与群においては脳性利尿ナトリウムペプチド (brain natriuretic peptide : BNP) 値、心臓エコー検査による左室内径短縮率 (left ventricular shortening fraction : LVSF) についての分析をした。

## 〔結果〕

1. PSL 投与群の運動機能は、非投与群と比較し、MMT、起立所要時間に有意に効果が出る結果であった。また、投与後のBNP値は73%が正常化し、LVSFは全症例において正常範囲内で経過していた。

2. IQは投与群が有意に上昇した( $p=0.0018$ )。遺伝子型別の検討では、ナンセンス点変異型例において、欠失、重複例より有意に上昇した( $p=0.029$ )。

## 〔考察〕

1. PSL 投与は運動機能の維持と改善、左心機能の維持を示した。したがって、PSL 投与により骨格筋の変性を停止または改善させ、ジストロフィンの産生を増加させるメカニズムの存在を示唆した。

2. PSL 投与群のIQが有意に上昇していることから、中枢神経系でも筋同様にジストロフィンの形成を活性化し、シナプス神経伝達の潜伏時間を短縮する効果を示し、知能障害改善に効果を示していることを推測した。さらに、点変異例でIQが有意に上昇していることは、PSLがストップコドンに対するリードスルー作用をもつ可能性があることが推測された。

## 〔結語〕

1. PSL 療法は運動機能だけでなく知能障害や左心機能にも有効であることが証明された。

2. PSL 治療によるIQ上昇効果として臨床的に初めて証明した論文である。今後、より詳細に検討を行い、mdxマウス等を用いた実験でPSLと脳内ジストロフィンとの関係や未熟終止コドンのリードスルー作用の検証が必要と考える。

## 論文審査の要旨

Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)の平均知能(IQ)は75であり、知能障害を示す例がある。DMDの副腎皮質ステロイド(PSL)治療は運動障害への効果の報告はあるが、知能に対する影響は明らかにされていなかった。DMDに対するPSL治療の経過で患者の意思疎通性が良くなる印象があるが、医学的証明の報告は皆無であった。年齢をマッチしたDMD20例を対象としてPSL投与による運動機能、心機能、知能への影響を同年齢のPSL非投与8例を対照として後方視的に比較検討を行い、運動機能、心機能のみならず知能への有効性を報告した。PSL投与後にIQが有意に上昇することは、治療による患者のQOLの改善にも有効である。本論文は、特に遺伝子変異検索も加えて、ナンセンス点変異型でのIQ上昇に注目しPSLの効果発現機序にも言及した。DMD治療に新たなエビデンスを加えた意義もあり、優れた臨床研究論文である。

|         |  |
|---------|--|
| 氏 名     | ヨモシロ ジニ  |
| 学位の種類   | 博士(医学)   |
| 学位授与の番号 | 甲第539号   |
| 学位授与の日付 | 平成24年3月16日   |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻、博士課程修了者)  |
| 学位論文題目  | <b>Longitudinal hearing analysis in vestibular schwannomas before and after radio-surgery</b><br>(聴神経腫瘍に対するガンマナイフ治療前後の残存聴力に関する縦断的研究) |
| 主論文公表誌  | Journal of Neurosurgery 印刷中  |
| 論文審査委員  | (主査) 教授 村垣 善浩<br>(副査) 教授 三橋 紀夫, 吉原 俊雄  |