

(19)

氏名(生年月日)	サイ 齋	トウ 藤	ヨシ 義	アキ 朗
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第2086号			
学位授与の日付	平成13年5月18日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Fukutin protein is expressed in neurons of the normal developing human brain but is reduced in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy brain (福山型筋ジストロフィーの遺伝子蛋白 fukutin の脳における発現の発達的变化に関する研究)			
論文審査委員	(主査) 教授 大澤真木子 (副査) 教授 小林 慎雄, 香川 順			

論文内容の要旨

〔目的〕

福山型筋ジストロフィー (FCMD) の原因遺伝子として同定された fukutin 蛋白のヒト脳における発達の変化を観察し, 同疾患に見られる皮質形成異常における fukutin の関与につき検討する。

〔対象および方法〕

FCMD 3例(胎生23週, 15歳, 22歳)と対照22例(胎生12週~50歳)の前頭葉・小脳を, fukutin のアミノ酸配列に相当する合成ペプチドに対するポリクローナル抗体を用いて免疫染色を施行した。いずれの保護者からも検索についてインフォームドコンセントを得た。またFCMD 4例(胎生19, 20週, 15歳, 22歳), 対照5例(胎生19, 23, 40週, 1歳, 11歳)の前頭葉を用いてウェスタンブロットを施行した。

〔結果〕

1. ウェスタンブロットでは, 対照の胎児例3例で60kDaのバンドが検出されたが, 1歳, 11歳の2例およびFCMD 4例では検出されなかった。40週胎児で, 細胞質分画, 膜分画の両方にバンドが認められた。

2. 対照大脳の抗 fukutin 免疫組織化学では, 胎生12~19週にCajal-Retzius細胞, subpial granular layer, 皮質内神経細胞, germinal matrix, 上衣細胞に, また胎生20~33週の分子層の外側半分にも免疫反応性が

認められた。これらは以後週数とともに減退し, 40週以後は消失した。全検体いずれも radial glia に免疫反応性は認められなかった。小脳では外顆粒層, Purkinje細胞, 内顆粒層の神経細胞に, また胎生23~37週の分子層内側半分に免疫反応性が見られた。Purkinje細胞, 分子層の反応性は乳児期も残存したが成人期には消失した。

3. FCMD胎児例の大脳で fukutin 免疫反応性は対照に比べ著明に低下していた。対照と同様, FCMD成人2例の大脳・小脳では免疫反応性は見られなかった。

〔考察〕

脳皮質形成の時期に大脳分子層・subpial granular layerに, また小脳外顆粒層・分子層に fukutin 蛋白の発現が見られることは, これらの層における神経細胞移動やその停止の障害が見られる福山型筋ジストロフィーの神経病理所見に合致する。

〔結論〕

胎生期の脳における fukutin 蛋白発現の時間的・空間的变化から, この蛋白の機能が皮質形成に関与し, その障害が福山型筋ジストロフィーの脳形成異常の原因となっていることが推測される。

論文審査の要旨

本研究では、福山型筋ジストロフィー (FCMD) 3例と対症 22例の前頭葉・小脳を、fukutin のアミノ酸配列に相当する合成ペプチドに対するポリクローナル抗体を用いて免疫染色により検討した。また、FCMD 4例、対照 5例の前頭葉を用いてウェスタンブロットにより検討した。その結果、脳皮質形成の時期に germinal matrix から皮質に移動してきた cortical plate neuron, 大脳分子層・subpial granular layer に、また小脳外顆粒層・分子層に fukutin 蛋白の発現が見られることを明らかにした。FCMD の原因遺伝子として同定された fukutin 蛋白のヒト脳における発達的变化を観察し、同疾患に見られる皮質形成異常における fukutin の関与につき検討した世界で初めての論文であり、価値がある。

主論文公表誌

Fukutin protein is expressed in neurons of the normal developing human brain but is reduced in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy brain. (福山型筋ジストロフィーの遺伝子蛋白 fukutin の脳における発現の発達的变化に関する研究)

Annals of Neurology Vol 47 No. 6 756-764 頁
(2000年6月1日発行) 斎藤義朗, 水口 雅, 岡明, 高嶋幸男

副論文公表誌

- 1) 膀胱破裂をきたした Menkes 病の 1 例. 脳と発達 27(4): 324-327 (1995) 斎藤義朗, 山下純正, 三宅捷太, 和田敬仁, 島崎ゆり, 山田美智子, 岩本弘子, 児玉浩子
- 2) 微量元素製剤使用に伴い大脳基底核/視床に MRI-T1 短縮像を認めた小児神経疾患の 5 例. 脳と発達 28(1): 39-43 (1996) 斎藤義朗, 木村清次, 根津敦夫, 大槻則行, 小林拓也, 小坂 仁, 上原さおり
- 3) A case of Noonan syndrome with cortical dysplasia (大脳皮質異形成を伴った Noonan 症候群の 1 例). *Pediatr Neurol* 17 (1): 266-269 (1997) 斎藤義朗, 佐々木征行, 花岡 繁, 須貝研司, 橋本俊顕
- 4) Polysomnographic studies of Lesch-Nyhan syndrome (Lesch-Nyhan 症候群の睡眠ポリグラフ的検討). *Brain Dev* 20(8): 579-585 (1998) 斎藤義朗, 花岡 繁, 福水道郎, 高橋和俊, 小川達也, 森田博之, 伊藤雅之, 橋本俊顕
- 5) Effect of selenium deficiency on cardiac function of individuals with severe disabilities under longterm tube feeding. (経管栄養下重症心身障害者におけるセレン欠乏の機能に対する影響). *Dev Med Child Neurol* 40(11): 743-748 (1998) 斎藤義朗, 橋本俊顕, 佐々木征行, 花岡 繁, 須貝研司
- 6) Dopamine receptor upregulation in Lesch-Nyhan syndrome: a post-mortem study. (Lesch-Nyhan 症候群剖検例におけるドーパミン受容体の発現亢進). *Neuropediatrics* 30 (2): 66-71 (1999) 斎藤義朗, 伊藤雅之, 花岡 繁, 大浜栄作, 赤星英次郎, 高嶋幸男
- 7) Changes of neurotransmitters in the brainstem of patients with respiratory-pattern disorders during childhood. (小児期に呼吸パターン異常を呈する疾患の脳幹における神経伝達物質系の変化). *Neuropediatrics* 30 (3) : 133-140 (1999) 斎藤義朗, 伊藤雅之, 小沢愉里, 小保内俊雅, 小林庸次, 鷲沢和彦, 大曾根義輝, 高見 剛, 奥起久子, 高嶋幸男
- 8) Neurotransmitter changes in the pathophysiology of Lesch-Nyhan syndrome. (Lesch-Nyhan 症候群の病態生理における神経伝達物質系の変化). *Brain Dev* 22 (Suppl 1) : 122-131 (2000) 斎藤義朗, 高嶋幸男
- 9) Topographical features of the sensory-evoked responses in malformed brains. (脳奇形における体性感覚誘発電位の分布の特徴). *Pediatr Neurol* 23(3): 243-249 (2000) 斎藤義朗, 安達かおり, 根津敦夫, 出口貴美子, 木村清次
- 10) The developmental and aging changes of Down's syndrome cell adhesion molecule expression in normal and Down's syndrome brains. (ダウン症候群細胞接着因子 (DSCAM) の正常およびダウン症候群脳における発現). *Acta Neuropathol* 100 (12): 654-664 (2000) 斎藤義朗, 岡 明, 伊藤雅之, 水口 雅, 元永耕三, 森 裕司, Becker LE, 有馬邦正, 宮内 潤, 高嶋幸男