

氏名(生年月日)	ハラダ ユリコ 原 田 百合子
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 383 号
学位授与の日付	平成 17 年 1 月 21 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	22q11.2 欠失症候群における包括的遺伝子医療の重要性
主論文公表誌	日本小児循環器学会雑誌 第 20 巻 第 5 号 531-541 頁 2004 年
論文審査委員	(主査) 教授 岡野 光夫 (副査) 教授 笠貫 宏, 岩本 安彦

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

22q11.2 欠失症候群は染色体微細欠失の中で最も頻度が高く, 心血管奇形, 口蓋裂, 低カルシウム血症や免疫異常を合併する. 22 番染色体の欠失範囲には 30 以上の遺伝子座が報告されている. 各々の遺伝子欠失に起因する新たな表現型の検出は本症候群のより深い理解, 発症前診断や症状の軽減, 予後の判定に重要である. 今回, 各々の遺伝子欠失より起因する新たな表現型を予測し, 本症候群に認められた新たな表現型を検討した.

〔対象および方法〕

蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH 法) で染色体 22q11.2 半接合体部分欠失が確認された 17 例 (男 8 例, 女 9 例: 年齢 3~37 歳, 平均 16 歳) を対象に, 遺伝子検査, 知能検査, 血液検査を含む包括的な検査を行い, 新たな表現型の検出と発症予防について検討した.

〔結果〕

新たな所見としては, 67% (12 例中 8 例) に糖代謝異常を認め, 動脈硬化の指標である酸化 LDL の上昇を 69% (16 例中 11 例) に認めた. また, 総免疫力の低下を 73% (15 例中 11 例) に認め, 血小板の低下を 47% (17 例中 8 例) に認めた. 血小板数は年齢とともに低下する傾向が認められ, 血小板減少は 13 歳以上で有意に多く認められた. 総免疫力と血小板数が同時に低下した症例は 40% (15 例中 6 例) に認め, 全員が 13 歳以上であり, 精神不安や統合失調症を認めた.

〔考察〕

経口糖負荷試験の異常, HbA_{1c} やフルクトサミンの上昇を 67% に認めたことより, 本症候群においてインスリン抵抗性を含む糖代謝異常が存在する可能性が考えられた. 脂質検査では, 酸化 LDL のみの特異的に上昇していた. インスリン抵抗性と酸化 LDL の上昇が動脈硬化へのマルチプルリスクファクターであることより, 将来的に糖尿病や動脈硬化へ進展する可能性が考えられた. 総免疫力と血小板数が同時に低下した症例は 40% に認め, 全員が 13 歳以上であり, 精神不安や統合失調症を認めた. 統合失調症を発症した症例において, 統合失調症の発症に先行した総免疫力の低下と血小板減少を認め, 精神症状の軽減とともにこれらも改善傾向にあったことより, 総免疫力と血小板数が, 精神疾患に関連する可能性があることが考えられた.

〔結論〕

22q11.2 欠失症候群の患者において, 糖・脂質代謝異常や血小板減少と免疫低下を伴う精神症状を認めた. 将来的に生活習慣病, 精神疾患発症, 免疫低下などによる予後不良推移が考えられ, 心血管疾患の経過観察とともに環境や食生活改善を含めた包括的な指導が必要である. また予後経過観察において, 血小板数や総免疫力, 酸化 LDL を測定することが有用な指導指標となる可能性が考えられた.

論文審査の要旨

これまで、多症例の表現型と遺伝子型についてまとめられた論文が報告されてきた。知能検査については MRI の所見との関連や平均 IQ は知られているが、予後についての縦断的な研究報告は行われていない。本論文では各個人の辿った経歴について詳細に調べ、進学が可能であった IQ の指標や支援について具体的に述べている。さらに社会的なサポートが患者の社会的自立に必要なことを説き、カウンセリングや他科とパラメディカルを含めた連携医療の重要性を唱えている。

免疫学的検査については、従来より細胞免疫や液性免疫の正常人との比較が検討されてきた。臨床的にはワクチンに関する論文（生ワクチンの副作用や、接種適応等）が報告されている。本論文では CD4 細胞数測定については一般的な計測を行っているが、それを血小板減少と精神症状に結びつけ、統合失調症発症前に両者の低下を認めたことを新たに報告している。

本疾患において、精神疾患やバセドウ病、I 型糖尿病の発症が報告されているが、表現型として生活習慣病が取り上げられた報告はなかった。検査により酸化 LDL の上昇や糖代謝異常を認める症例数が多く、生活習慣病への易罹患性がある可能性を示した。このことは成人期で起こりうる生活習慣病の予防に役立ち、長期的な予後改善につながると考えられた。