

氏名	佐藤孝俊
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第547号
学位授与の日付	平成25年1月25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	DNAJB6 myopathy in an Asian cohort and cytoplasmic/nuclear inclusions (アジアにおける DNAJB6 ミオパチーとその細胞内及び核内封入体について)
主論文公表誌	Neuromuscular Disorder 投稿中
論文審査委員	(主査) 教授 大澤真木子 (副査) 教授 柴田 亮行, 内山真一郎

論文内容の要旨

〔目的〕

アジアにおける DNAJB6 (DnaJ homolog, subfamily B, member 6) ミオパチーの存在と, その筋病理学的特徴を調べること。

〔対象および方法〕

対象は, 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター骨格筋レポジトリに登録されている検体のうち, 原因遺伝子の同定されていない肢帯型筋ジストロフィー 103 例, または, 筋病理上, DNAJB6 ミオパチーと類似の筋病理を示す 89 例とした。これらについて, シークエンススクリーニングを行い, 組織化学的・免疫組織化学的検討を行った。

〔結果〕

4 家系 7 例に遺伝子変異を認めた。1 家系に新規遺伝子変異 c.277T>A (p.Phe93Ile) を認め, 残りの 3 家系には, 既報告の c.279C>G (p.Phe93Leu) を認めた。遺伝形式は, 1 家系 1 患者のみ孤発例で, 残りの 3 家系は常染色体優性遺伝形式を示した。いずれも青年期～中年以降発症の緩徐進行性の下肢優位な筋力低下を呈した。組織化学染色では, 新たに核内封入体を疑わせる核の変形および膨大化を認めた。免疫組織化学染色では, 核内の DNAJB6 タンパクの蓄積と共染色される HSPB8 (heat shock protein B8) タンパクを認めた。また, 細胞内封入体においても, DNAJB6 タンパクの蓄積と, DNAJB6 と複合体形成をもつ HSPA8 (heat shock protein A8), HSPB8 および BAG3 (BCL2-associated athanogene 3) との共局在を認めた。

〔考察〕

DNAJB6 は, 筋原線維のタンパク処理に関わる chaperon-assisted selective autophagy (CASA) に関わっている。CASA は HSPA8, HSPB8 および BAG3 より構成されるタンパク複合体が基質と結合することで機能しているが, これらのタンパクが封入体形成をしたために機能していないことが考えられた。核内封入体では, DNAJB6 と HSPB8 のみ染色性があり, 細胞内封入体と異なる機序で封入体形成が生じていると考えられた。

〔結論〕

アジアにおいて, 初めて 4 家系 7 例の DNAJB6 ミオパチーを認めた。組織化学染色では, 核の変形および膨大化を見出し, DNAJB6 および HSPB8 を含む核内封入体を認めた。また, 細胞内封入体においては, 新たに, CASA 関連タンパクの蓄積を見出した。

論文審査の要旨

DNAJB6 は, 常染色体優性遺伝性疾患を示す筋疾患の原因遺伝子として最近同定された。DNAJB6 は, heat shock protein の一つとしてタンパク質の品質管理に関わっていることが判明しているが, 筋肉における役割については未だ十分に解明されていない。DNAJB6 myopathy は, 10 歳台からの下肢有意な進行性の筋力低下をもた

らし、小児科領域にも関わる疾患である。DNAJB6 myopathy は全世界で 11 家系報告されているのみであるが、佐藤は、アジアで初めて、DNAJB6 myopathy を 4 家系発見し、この中には新規遺伝子変異を 1 つ含んでいた。本論文はこの貴重な検体をもとに変異 DNAJB6 がいかに病態生理へ寄与しているかを解明すべく、組織化学・免疫組織化学に関して明らかにした。この点で本論文は価値がある。

39

氏名	鈴木 一史
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2756 号
学位授与の日付	平成 25 年 1 月 25 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	Active bleeding in acute subarachnoid hemorrhage observed by multiphase dynamic-enhanced CT (多時相 CT で観察されたくも膜下出血における活動性出血)
主論文公表誌	American Journal of Neuroradiology 第 33 巻 第 7 号 1374-1379 頁 2012 年
論文審査委員	(主査) 教授 坂井 修二 (副査) 教授 三橋 紀夫, 川上 順子

論文内容の要旨

〔目的〕

近年の computed tomography (CT) 技術の発達により、多時相 CT を用いた活動性くも膜下出血の低侵襲的な画像化が可能となった。本研究において、活動性くも膜下出血の頻度とその臨床所見との関連を後ろ向きに検討した。

〔対象と方法〕

2009 年 6 月から 2011 年 3 月にくも膜下出血による頭蓋内圧亢進の評価のため CT perfusion 検査を施行した連続症例を対象とした。CT perfusion の原画像で造影剤の血管外漏出として認められる活動性出血の有無を調査し、Claassen 分類における血腫の量、WFNS 分類における重症度、フォローアップ CT における血腫の増大、14 日目までの死亡率との関連を検討した。撮影には逐次近似再構成法により従来の頭部単純 CT と同程度の低線量条件を用い、造影された 18 相からなる volume data を取得した。5mm 厚で再構成された perfusion 解析用の原画像で出血が疑われた症例について、任意の方向の slab MIP 画像または VR 画像で出血を判定した。統計解析には、出血の有無に対する動脈瘤の局在との関連を Pearson のカイ二乗検定、年齢との関連を Wilcoxon の順位和検定、その他の要因との関連を Fisher 検定により検討した。

〔結果〕

調査対象となった 55 症例のうち、4 例は動脈瘤が CT perfusion の撮影範囲外の椎骨動脈にあるため除外され、51 症例 (男性 19 例, 女性 32 例) について検討したところ、その 13 例 (25.5%) で活動性出血を認めた。

発症時間が明らかであった 39 例に限ると、活動性出血を示す症例の 11 例すべてが発症から 2 時間以内に検査が施行されていた。一方、活動性出血が見られなかった症例では、28 例中 15 例で 2 時間以内に検査が施行されていた ($p=0.007$)。発症から 2 時間以内の症例について検討すると、26 例中 11 例 (42.3%) が活動性出血を示したことになる。

活動性出血を示す症例はすべてが Claassen 分類の grade 3 以上であり、活動性出血のない症例より血腫が多かった ($p=0.023$)。また、活動性出血を示す症例はすべてが WFNS 分類の grade 3 以上であり、活動性出血のない症例より重症であった ($p=0.023$)。フォローアップ CT における血腫の増大は活動性出血の 7 例と非活動性の