

学位論文内容要旨

論文題目

指導(紹介)教授: 早坂 清
申請者氏名: 佐々木 綾子

要旨

先天性中枢性肺胞低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome : CCHS) は、1970 年に Mellins らによって呼吸調節障害の疾患として初めて報告され、睡眠時の低換気もしくは無呼吸を特徴とし、明らかな循環・呼吸器疾患、神経筋疾患、代謝性疾患、先天奇形などが除外された症候群である。出生直後や乳児期に睡眠時無呼吸、心不全、apparent life threatening event (ALTE)などで気付かれる。病態生理は不明であるが、呼吸中枢の二酸化炭素に対する換気反応の低下、もしくは欠如が原因と考えられている。CCHS の約 16%が Hirschsprung 病を合併し、また、神経芽細胞腫、神経節腫を合併した症例も報告され、CCHS は Neurocristopathy の一部と考えられている。Hirschsprung 病の原因遺伝子やノックアウトマウスが CCHS 類似の症状を呈する遺伝子が病因候補遺伝子として解析されてきたが、病因は特定されなかった。2003 年、Amiel らは CCHS29 症例を検索し、19 症例に PHOX2B 遺伝子のポリアラニンの伸長や frameshift の変異を見い出した。今回、病因を特定するために CCHS 単独発症の 7 症例と Hirschsprung 病を合併していた 3 症例を対象とし、RET-GDNF 情報伝達系 (RET, GDNF, GFRA1), EDN-EDNRB 情報伝達系 (EDN1, EDN3, EDNRB), RET 発現調節因子群 (PHOX2A, PHOX2B, HASH-1) および BDNF 遺伝子を病因候補遺伝子として変異の有無について検索した。結果として、RET-GDNF 情報伝達系では RET 遺伝子変異を 3 症例に、GFRA1 遺伝子変異を 1 症例に認めた。また、RET 発現調節遺伝子群では PHOX2A 遺伝子変異を 1 症例に、PHOX2B 遺伝子でのポリアラニンの伸長変異を 4 症例に、frameshift 変異を 1 症例に、HASH-1 遺伝子変異を 2 症例に認めた。PHOX2B 遺伝子の変異を半数に認め、CCHS の発症には PHOX2B の変異が重要な役割をしていることが確認された。しかし、約半数の症例には変異を認めず、RET-GDNF 情報伝達系に関与する遺伝子群の synergic effect の可能性も考えられ、RET 遺伝子の発現調節に関与する新たな遺伝子を含めて検討する必要がある。病因の解明とともに、自律神経系の分化・発達に関与する遺伝子群を明らかにしていくことが必要と考える。

(1, 200字以内)

平成17年1月31日

山形大学大学院医学研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 佐々木 綾子

論文題目： 先天性中枢性肺胞低換気症候群の病態解明

論文審査員： 主審査委員 久保田 功

副審査委員 大澤 資樹

副審査委員 一瀬 白帝

審査終了日： 平成17年1月25日

【論文審査結果要旨】

本研究では先天性中枢性肺胞低換気症候群 (CCHS) 10例を対象とし、症例研究と動物実験から病因候補遺伝子と考えられる RET - GDNF 情報伝達系 (RET、GDNF、GFRA1)、RET 発現調節因子群 (PHOX2B、PHOX2A、HASH-1)、EDN - EDNRB 情報伝達系 (EDN1、EDN3、EDNRB) および BDNF 遺伝子の変異の有無を解析した。これらは BDNF を除き神経堤細胞の分化・移動・増殖に関与するものである。結果として、RET 遺伝子変異を3症例に、GFRA1 遺伝子変異を1症例に、PHOX2A 遺伝子変異を1症例に、PHOX2B 遺伝子でのポリアラニン伸長を4症例、frameshift 変異を1症例に、HASH-1 遺伝子変異を2症例に認めた。以上の変異はすべてヘテロ接合体であった。EDN1、EDN3、EDNRB、BDNF には変異を認めなかった。RET、GFRA1、PHOX2A、HASH-1 の遺伝子変異は全例健康な両親由来であった。PHOX2B 遺伝子のポリアラニン伸長を認めた4例のうち3例では両親に異常を認めなかった。残りの1例では母親に同様の変異を認めたが、その変異アレルの比率は約10%であった。

EDN - EDNRB 情報伝達系と BDNF の遺伝子異常は検出されず、これらの CCHS 発症への関与の可能性は低いと判断された。また RET 遺伝子変異に関しては同一の異常を有する両親は健康であり、明らかな病因とは考えにくかった。一方、4例に認められた PHOX2B 遺伝子のポリアラニン伸長は患児の両親には認めず、1例の母親は変異アレルの少ないモザイクのため発症に至らなかったと推定された。PHOX2B は RET の発現調節に関与しており、PHOX2B 遺伝子変異により自律神経の分化および機能が障害され CCHS を惹起することが示唆された。しかしながら半数の5例には PHOX2B 遺伝子変異は検出されず、さらなる検討が必要である。

本論文は CCHS 発症には神経堤細胞の分化・移動・増殖を司る RET の発現調節に関与する PHOX2B が重要な役割を演じていることを明らかにした。研究方法も適切であり学術的貢献度は高く、本審査会は学位論文に値するものと結論した。