

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏名 真野智生

論文題目

CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ANALYSIS OF AN OXIDATIVE STRESS BIOMARKER FOR SPINAL AND BULBAR MUSCULAR ATROPHY

(球脊髄性筋萎縮症における酸化ストレスマーカーの横断的・
縦断的研究)

論文審査担当者

主査 名古屋大学教授

委員 木山博一
 姓
 員
 木山博一
 姓
 員
 若林俊彦
 姓



名古屋大学教授

指導教授

祖父江元



論文審査の結果の要旨

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は成人発症の運動ニューロン疾患であり、神経細胞障害の病態に酸化ストレスが関与していることが示唆されている。酸化ストレスマーカーとして、尿中 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) を横断的かつ縦断的に検討した。SBMA 患者 33 例（男性、27～72 歳）と年齢・性をマッチさせた健常コントロール 32 例を対象に行った。SBMA 患者は、6 ヶ月ごとに 24 ヶ月前向きに経時的变化を追った。尿中 8-OHdG は健常コントロール ($9.7 \pm 2.5 \text{ ng/mg/Cr}$) と比較すると SBMA 患者群 ($11.8 \pm 6.2 \text{ ng/mg/Cr}$) で有意に高値であり、どの運動機能指標とも高い相関を認めた。経時的測定では、24 ヶ月で尿中 8-OHdG は $6.0 \pm 5.1 \text{ ng/mg}$ の増加を認め、どの計測時点においても、尿中 8-OHdG は運動機能指標と強い相関関係にあった。

SBMA 患者において尿中 8-OHdG が高値であったことは、酸化ストレスによる DNA 障害を反映している可能性が高い。本指標は運動機能評価指標と高い相関を認めることから、重症度を反映するバイオマーカーであり、神経変性疾患で困難であった病態の定量化を可能とした。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 尿中 8-OHdG は、細胞の DNA を構成する塩基の一つ deoxyguanosine がヒドロキシル化された構造を持つ DNA 酸化損傷マーカーであり、神経細胞のみならず骨格筋の細胞障害でも増加する。本研究の運動障害と強い関連を示したのは、神経細胞の障害のみでなく、骨格筋細胞の障害を表した可能性もある。
2. 縦断的予後予測としては、0 週時点の尿中 8-OHdG は、24 週時の 6 分間歩行テストの変化量と相關した。これまでの指標では検出困難であった運動機能の変化を予測できる可能性が認められた。
3. 病態の定量化が可能であったことにより、今後の臨床試験におけるサロゲートエンドポイントとしての可能性があると考えられる。

本研究は、神経変性疾患である球脊髄性筋萎縮症において、病態を定量化し、予後予測の可能性もあるバイオマーカーの重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	眞野智生
試験担当者	主査 久川義一 木下博資 若林俊彦 指導教授 神田文三郎元			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 健常人と比べたSBMAにおける8-OHdGの発症機序について
2. 縦断的研究からみた尿中8-OHdG測定による運動機能の予後予測について
3. 尿中8-OHdG測定の臨床応用と展望について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。