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　　荒木 周

論 文 題 目

Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy

（球脊髄性筋萎縮症における Brugada 症候群）

論文審査担当者

主 査　委 員　名古屋大学教授　室原豊明

委 員　名古屋大学教授　中村栄男

委 員　名古屋大学教授　若林俊彦

指導教授　名古屋大学教授　祖父江元

別紙１－２

論文審査の結果の要旨

遺伝性運動ニューロン疾患である球脊髄性筋萎縮症（SBMA）はアンドロゲン受容体（AR）遺伝子のCAGリピート数延長を原因とし、変異AR蛋白の運動ニューロンなどへの蓄積が主たる病態である。本研究ではSBMA患者144例に心電図検査を実施し、剖検心筋組織を用いた病理組織学的解析および生化学的解析を行った。

心電図を実施した144例中70例（48.6%）に異常がみられた。そのうち17例（全体の11.8%）はBrugada型心電図異常であり、一般の日本人健診で報告されている頻度に比して遥かに高率であった。また、Brugada型心電図異常を呈した17例中2例は症候性のBrugada症候群であり、突然死をきたした。剖検心筋組織では病理組織学的解析を行ったSBMA患者7例全例に変異AR蛋白の核内集積がみられた。定量的RT-PCRでは*SCN5A*のmRNAの減少を、免疫ブロットと免疫組織化学ではSCN5Aの蛋白発現量の低下を認めた（n = 4）。変異AR蛋白の核内集積による*SCN5A*遺伝子の発現低下が、SBMAにおける心筋障害の原因になっている可能性が示唆された。

なお、本研究に関連して以下の知見が挙げられる。

1．Brugada 型心電図異常は同一症例でも経時的に波形が変化して出現・消失することがあり、高位右側胸部誘導心電図の複数回記録やNaチャネル遮断薬による薬理学的負荷試験を行うことでBrugada型心電図異常の検出率がより高くなりうる。

2．Naチャンネル異常やBrugada症候群の症例が運動ニューロン疾患を合併したという報告例はこれまでのところないが、今後実臨床でBrugada症候群の症例における筋萎縮等の合併の可能性に留意する必要がある。

3．SBMAではBrugada型心電図異常の有無にかかわらず剖検心筋組織で*SCN5A*遺伝子の発現が低下しており、Brugada症候群を発症しやすい状態にあると考えられる。

4．Naチャンネルの異常が一部のてんかんや筋疾患の病態に寄与していることが知られている。また、近年SBMAにおいて運動ニューロンのみならず骨格筋の病変が注目されている。以上から、Naチャンネル異常がSBMAにおける神経系および非神経系の病態にどのように寄与しているかを検討することは重要と考えられる。

5．Brugada型心電図異常の有無でSBMA症例を比較しても、年齢、病期、重症度といった患者背景や検査値で統計学的に有意な差はなく、調べた範囲では両群に本質的な患者背景の差異は乏しいと考えられる。

6．SBMAの治験薬であるリュープロレリンは変異AR蛋白の核内集積を阻害するため、理論的には心筋障害を改善する可能性が考えられる。事実、リュープロレリン投与後に心電図所見が改善した例もあり、今後更なる検討が必要と考えられる。

本研究はSBMAにおける心筋障害について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　　荒木　周
試験担当者	主　査　室原豊明　中村保男　若林俊彦 指導教授　神成江元	

（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．Brugada型心電図異常の検出方法について（Naチャネル遮断薬負荷など）

２．Brugada症候群の経過中に運動ニューロン疾患を併発する可能性について

３．Brugada型以外の心電図異常を呈した球脊髄性筋萎縮症例がBrugada症候群をきたす可能性について

４．Naチャネロパチーの一つとして球脊髄性筋萎縮症を再定義する見解について

５．球脊髄性筋萎縮症の進行病期とBrugada型心電図異常出現の関係性の有無について

６．球脊髄性筋萎縮症の治験薬（リュープロレリン）による心筋障害の治療効果の有無について

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、学位審査委員合議の上、合格と判断した。