

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 東 慶輝

論 文 題 目

Congenital myasthenic syndrome in Japan: Ethnically unique mutations in muscle nicotinic acetylcholine receptor subunits

(本邦における先天性筋無力症候群：筋ニコチン様アセチルコリン受容体サブユニットの日本人特有の変異)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査

委 員

祖父江 元



名古屋大学教授

委 員

山中 宏二



名古屋大学教授

委 員

山中 貴元



名古屋大学教授

指導教授

小島 啓二



論文審査の結果の要旨

先天性筋無力症候群 (Congenital myasthenic syndromes; CMS) は神経筋接合部に発現する各遺伝子の変異による多因性の疾患である。今回、日本の5人の患者で、6つのアセチルコリン受容体サブユニットの遺伝子変異を同定した。1つの変異はスローチャンネル症候群として報告のある変異であった。他の5つの変異は δ サブユニットと ϵ サブユニットのスプライス部位、フレームシフト、ヌルまたはミスセンス変異であった。ミスセンス変異については培養細胞を用いた解析で受容体の発現量の低下を認め、終板アセチルコリン受容体欠損症の原因と考えた。他の1名の患者で β サブユニットの片側アシルに軽度にチャンネル開口時間を短縮する点変化を認めたが、細胞表面のアセチルコリン受容体の発現には影響は無く、日本人のうち5.1%のアシル頻度があったため、病因ではないと考えられた。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 西洋、中東の国々において500例以上の先天性筋無力症候群の患者の報告が行われているが、日本国内からの報告は、中田、伊藤、東らによる *COLQ* 遺伝子変異を有する終板 AChE 欠損症の4例のみであった (Human mutation, 2013)。今回、新たにアセチルコリン受容体サブユニット遺伝子変異の5例の患者を報告した。
2. 先天性筋無力症候群における各遺伝子の変異について、最多のものは *CHRNE* 遺伝子の変異である。*CHRNE* 遺伝子からコードされるアセチルコリン受容体 ϵ サブユニットの発現量が低下した場合、胎児型である γ サブユニットの発現によって一部の機能が補われる。今回の5例中4例が *CHRNE* の変異であり、うち3例は発現量の低下による終板 AChR 欠損症であった。
3. 各遺伝子の変異と臨床的な表現型の関連について、*COLQ* 遺伝子変異による終板 AChE 欠損症の患者ではしばしば抗コリン剤の投与によって症状の悪化が見られる。先天性筋無力症候群のうち、AChR 各サブユニットのミスセンス変異によってチャンネル開口時間が延長するスローチャンネル症候群のみが常染色体優性遺伝形式で、他の病型はすべて常染色体劣性遺伝形式をとる。これらの一部の変異以外は、臨床症状から変異遺伝子および病型の分類が困難であるが、各病型で特異的な治療が存在する。たとえば、スローチャンネル症候群ではキニジン・フロオロキセチン、ファストチャンネル症候群では3,4-ジアミノピリジン、終板 AChE 欠損症ではエフェドリンが投与される。したがって、先天性筋無力症候群では遺伝子検査および機能解析が治療に対して有用であると考えられる。

本研究は、CMS の診断、病態、遺伝的背景に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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	東 慶輝
試験担当者		主査	  	

(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. 本邦における既存の報告例について
2. 各責任遺伝子の変異の占める割合について
3. 遺伝子変異と臨床的な表現型との関連について

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、小児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。

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	東 慶輝
学 力 審 査 担 当 者	主 査	相文元	山中宏二	山中真子
	指導教授	小島勢二		

(学力審査の結果の要旨)

名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。