

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 辻河 高陽

論 文 題 目

Distinctive distribution of brain volume reductions in MELAS and mitochondrial DNA A3243G mutation carriers: A voxel-based morphometric study

(Voxel-based morphometric study による MELAS とミトコンドリア DNA A3243G 変異保因者に特徴的な脳萎縮の検討)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 山田 清文
名古屋大学教授

委員 齋藤 竜太
名古屋大学教授

委員 高橋 義行
名古屋大学教授

指導教授 勝野 雅央

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、ミトコンドリア DNA の A3243G 変異を保因者に対して、voxel-based morphometry (VBM) を用いて形態学的な解析を行い、脳卒中様発作を発症した mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) と脳卒中様発作の病歴がない A3243G 変異保因者 (A3243G carrier) に共通した脳萎縮領域を同定することを研究目的としている。4 例の MELAS、5 例の A3243G carrier、16 例の健常対照例を解析した結果、全例の MELAS と一部の A3243G carrier において、左上頭頂小葉、右楔前部、右中側頭回、両側小脳後葉の灰白質容積の低下を認めた。これらの所見は、脳卒中様発作に依存しない A3243G 変異による潜在的な脳萎縮を示唆した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. A3243G変異保因者はミトコンドリアtRNA^{Leu (UUR)}のアンチコドン34位Uのタウリン修飾が消失していることが知られている。タウリン修飾がないtRNA^{Leu (UUR)}がUUGコドンを読み取れない知見を踏まえ、A3243G変異によるタウリン修飾の欠損がミトコンドリア翻訳異常を引き起こしていると考えられている。また、先行する細胞実験からA3243G変異による酸化ストレスの亢進、ATP合成能の低下、グルタミン酸再吸収の低下が知られている。本研究により同定されたA3243G変異保因者に特徴的な脳萎縮は、これらの分子病態を反映した結果と考えられる。

2. 脳卒中様発作時の嫌気性代謝亢進により、血清及び髄液の乳酸値とピルビン酸値が上昇することが知られている。また、近年、magnetic resonance spectroscopy (MRS) により非侵襲的に細胞の代謝活動を評価することが可能となり、脳卒中様発作の病変部ではミトコンドリアのエネルギー産生量を反映するN-acetylaspartateの低下とともに、乳酸の増加が知られるようになった。本研究のMELASにおいても脳卒中発作時に同様の所見を認めている。

3. 本研究は、既に臨床応用されている早期アルツハイマー型認知症診断支援システムのVoxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD) を構築した作業工程と同様のVBM解析手法を実施している。今回同定されたA3243G変異保因者に特徴的な脳萎縮の情報を用いて、原因不明の脳症患者に対する診断補助ツールに応用させる可能性がある。また、健常者からなる脳ドックのビッグデータを今後の解析対象とすることにより、ミトコンドリア病の発症前スクリーニング検査としての有用性が期待できる。

本研究は、A3243G変異保因者の潜在的な脳萎縮を理解する上で、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	※ 甲 第	号	氏 名	辻河 高陽
試験担当者	主査 山田 清文		副査 ₁ 齋藤 竜太	
	副査 ₂ 高橋 義行		指導教授 勝野 雅央	
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none">1. A3243G変異によりミトコンドリアに生じる分子病態について2. 脳卒中様発作の病変部における嫌気性代謝を評価する方法について3. A3243G変異保因者に特徴的な脳萎縮を臨床応用する展望について <p>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。</p>				