

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 土 方 靖 浩

論 文 題 目

Impaired muscle uptake of creatine  
in spinal and bulbar muscular atrophy

(球脊髄性筋萎縮症における骨格筋クレアチン取り込み異常)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

室 原 豊 明



名古屋大学教授

委員

有 馬 寛



名古屋大学教授

委員

大 野 欽 司



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

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は、X 染色体上に存在する変異アンドロゲン受容体 (androgen receptor, AR) 遺伝子の CAG 繰り返し塩基配列の異常伸長を病因とし、球麻痺および四肢筋力低下を主症状とする成人発症の緩徐進行性神経変性疾患である。SBMA 患者の血清クレアチニン (creatinine, Cr) 値は、病勢を反映する良好なバイオマーカーである。しかしながら、本疾患における血清クレアチニン値減少の病態は解明されていない。そこで我々は、SBMA 患者における血清 Cr 値低値の機序を解明することを目的として、まず血清 Cr 値と骨格筋量との関係を他疾患と比較する臨床研究を行い、次いで血清 Cr 値低下に関する分子病態を解明するための基礎研究を行うことで、SBMA 患者の骨格筋におけるクレアチン取り込み障害の存在を明らかにした。

本研究に対し、以下の点を議論した。





1. 血清 Cr 値と骨格筋量の指標である四肢除脂肪軟部組織量 (appendicular lean soft tissue mass, ALST mass) との関係を、SBMA 群、ALS 群、健常人群について解析し比較することにより、SBMA 患者では ALS 患者とは異なり、骨格筋量減少のみでは説明がつかない程度に血清 Cr 値が減少していることが明らかとなった。
2. 骨格筋剖検検体を用いた解析では、SBMA 患者の骨格筋では、SLC6A8 蛋白質発現、mRNA 発現レベルが共に有意に低下しており、SBMA のモデル筋細胞である AR-97Q を発現させた C2C12 細胞においても同様の結果を得たことから、変異 AR の毒性によって SLC6A8 遺伝子レベルが低下したことによるクレアチン取り込み障害が、骨格筋内クレアチン濃度低下、ひいては血清 Cr 値低下を引き起こす病態であると考えた。
3. 変異 AR による転写障害の惹起については、SBMA の骨格筋細胞の核内に移行した変異 AR が蛋白質間相互作用によって転写因子の機能障害を誘発する可能性がある。

本研究は、SBMA の骨格筋を治療ターゲットとする新たな治療法を確立する上で、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。

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	土 方 靖 浩
試 験 担 当 者		主 査	室原豊明  有馬寛  大野欽司 	
		指導教授	勝野雅央 	

(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. SBMA患者における血清クレアチニン値低下と骨格筋量との関係について
2. SBMA患者における骨格筋SLC6A8蛋白質発現，遺伝子レベル低下について
3. 変異アンドロゲン受容体蛋白質が転写障害を惹起する病態について

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。