

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1575 号

Clinical and genetic investigation of normal pressure hydrocephalus with large cisterna magna

(大槽拡大を伴う正常圧水頭症の臨床像ならびに遺伝解析)

景山 寛志 (かげやま ひろし)

博士 (医学)

論文内容の要旨

Magendie 孔ならびに大槽拡大を伴う正常圧水頭症の家系例・孤発例の臨床的特徴ならびに遺伝解析が本研究の目的である。対象は 5 家系 10 症例、小児 5 例を含む孤発 19 症例に関して、後方視的に臨床的特徴・画像所見・治療法について検討した。MRI 画像での全脳室系の拡大、中脳水道の開存、Magendie 孔・大槽の拡大を診断の必須所見とした。撮影可能であった症例に関しては time-spatial labeling inversion pulse (time-SLIP)法を追加して脳脊髄液の動態を検討した。家系例に関しては high resolution microarray による copy number variation 解析を行い、候補遺伝子に関して、定量的 PCR ならびに breakpoint PCR で再評価した。また非罹患の剖検脳を用いて当該遺伝子の発現を蛍光二重免疫染色により検討した。臨床情報の解析の結果、男性 16 例、女性 13 例で、小児を除いた平均発症年齢は 54.0 歳であった。成人発症例での臨床症候は歩行障害、排尿障害、認知機能障害といった特発性正常圧水頭症に類似していた。小児期の 5 例についてはいずれも頭囲拡大を主訴としていた。Time-spatial labeling inversion pulse sequence(MRI)による髄液循環の評価の結果、中脳水道、Magendie 孔における髄液流が確認された。第 3 脳室底の ballooning が明らかな症例では第 3 脳室底開窓術が治療効果を有する傾向にあったが、それ以外の症例では腰椎腹腔短絡術が施行され多くの症例で症状の改善を認めた。Copy number variation 解析においては 1 家系について疾患と関連する遺伝子(*DNAH14*) の欠失を同定した。同遺伝子は motile cilia の inner dynein arm を構成する蛋白をコードしているとされるが、脳室上衣細胞ならびに脈絡叢上皮細胞に強く発現しており、髄液循環ならびに産生・吸収に影響を与えている可能性が示唆された。我々の解析した正常圧水頭症は若年発症・家族集積性など、特発性正常圧水頭症とは異なるタイプの遺伝的背景をもつ先天性水頭症の一群である可能性が考えられ、*DNAH14* を含めた疾患関連遺伝子の存在ならびに motile cilia 異常の関与が示唆された。