

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、Magendie 孔ならびに大槽拡大を伴う正常圧水頭症の臨床的特徴ならびに遺伝解析を行ったものである。家系例 (5 家系 10 症例)、ならびに小児 5 例を含む孤発 19 症例に関して、後方視的に研究されている。MRI 画像で特徴的な所見 (全脳室系の拡大、中脳水道の開存、Magendie 孔・大槽の拡大) を示す正常圧水頭症例を集積し、臨床・画像の特徴について検討している。家系例に関しては microarray を用いて 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 で再評価している。さらに非罹患の剖検脳を用いて当該遺伝子の生体内における発現を蛍光二重免疫染色により検討している。研究の結果、この正常圧水頭症の一群は、成人発症例では歩行障害、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るものの、若年発症、家族集積性、小児例の存在など先天性疾患を伺わせるものであった。MRI の検討では、上記診断基準以外に、第 3 脳室底の ballooning ならびに橋前槽の膜様構造物を伴う症例があるなど、特発性正常圧水頭症とは異なる特徴があった。また第 3 脳室底開窓術が有効な症例があり、シャント術による治療が一般的な特発性水頭症とは異なる特徴を有していた。Copy number variation 解析では、1 家系について疾患と関連する遺伝子 (*DNAH14*) の欠失を同定している。同遺伝子は motile cilia 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、水頭症発症に関与している可能性が示唆される結果であった。

本研究は、これまで報告されていない正常圧水頭症の一群を臨床像・ならびに画像所見の点から明らかに、さらに 1 家系であるが疾患関連遺伝子を同定している点で意義を有する。特にヒトの正常圧水頭症に関してはこれまで疾患関連遺伝子の報告がなく、その病態生理を示唆するような遺伝子を同定したことで貴重な研究と考えられる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。