

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 Ruberu Tantirige Ravi Parashara

本研究はスリランカにおける遺伝性脊髄小脳変性症(SCA)の家系を同定し、その臨床像、遺伝形式、病理学的所見を明らかにすると共に分子遺伝学的検討を行うことを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 本研究により常染色体優性遺伝形式を呈した SCA の 4 家系を同定した。第一家系では、5 世代 80 人の構成員の中で 14 人の罹患者が認められた。死亡者の中には 8 人の罹患者が含まれ、最初の 2 世代の罹患者全員が含まれていた。第二家系は 5 世代 101 人の構成員からなり、25 人の罹患者を認め、うち 5 人が死亡していた。第三家系は 5 世代 73 人の構成員からなり、罹患者は 8 人でうち 2 人が死亡していた。第四家系は 6 世代 37 人の構成員中 7 人の罹患者を認めた。これらの家系においては表現促進現象を認めた。
2. 臨床的には、協調運動障害、平衡障害及び構音障害が主症状であった。経過としては、歩行障害から発症し、早期に構音障害が伴って緩徐に進行した。上肢の失調症はその後 2-3 年して出現した。また筋クランプも同時期に認められた。嚥下障害は、より高齢で、より重症例に多かった。緩徐眼球運動を認めたが、眼球運動制限や眼振、視力障害は認められなかった。重症例においては、対称性の、全身的な筋萎縮が認められた。神経心理学的に異常は認められず、痴呆も認めなかった。全ての罹患者において、筋トーンの上昇、腱反射の亢進、クローヌス、両側バビンスキー反射陽性を認めた。錐体外路系の症状や自律神経症状は認めなかった。
3. 病理学的特徴としては、肉眼的に大脳、小脳、脳幹の対称性の萎縮が明らかであった。組織所見では、馬尾は神経線維の変性と、後索の有髄線維の脱落が認められた。前角の神経細胞の脱落は中等度であり、いくつかの神経細胞は萎縮していた。クラーク柱の細胞脱落は高度であった。脊髄小脳路の変性及び皮質脊髄路の有髄線維の脱落を認めた。下オリーブ核は著明な神経細胞の脱落とグリオーシスを認めたが、副オリーブ核は保たれていた。舌下神経核と網様体では軽度の神経脱落が認められた。橋核では神経細胞の

高度の脱落とグリオーススを認め、ユビキチン及び 1C2 抗体陽性の核内封入体が認められた。橋の横走線維の脱落も高度であった。小脳において著明なのは、白質の減少を伴う小脳回の萎縮であった。プルキニエ細胞の中等度の脱落と、バークマングリアの増加、小脳皮質のグリオーススが認められた。歯状核の神経細胞脱落、萎縮、軽度のグリオーススが認められた。小脳と比較して大脳は特記すべき所見は認められなかった。

4. 4 人の罹患者において分子遺伝学的解析が行われた。SCA1, SCA2, SCA3(MJD), SCA6, SCA7, SCA12, SCA17, DRPLA, ERDA1, KCNN3, MAB21L, SEF2-1 の各ローカスにおいて CAG 伸張は認められなかった。Repeat expansion detection によって、これらの罹患者において CAG 伸張が認められたことから、これらの家系は CAG 伸張を伴う新規の SCA の家系である可能性が強く示唆された。

以上、本論文はスリランカにおける SCA の、臨床的、病理学的、分子遺伝学的解析を行った最初かつ唯一の研究に関する論文である。本論文はスリランカにおける SCA の原因解明及び治療法の開発に寄与しうる重要な研究であると考えられ、学位の授与に値すると考えられる。