

論文の内容の要旨

氏名：小川 えりか

博士の専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Clinical validity of biochemical and molecular analysis in diagnosing Leigh syndrome : a study of 106 Japanese patients

(Leigh 脳症の診断における生化学的・分子生物学的分析の臨床的妥当性に関する研究)

【本研究の目的】

Leigh 脳症の診断における生化学的、分子生物学的解析の有用性の検討、材料間の診断率の比較、並びに酸素消費量測定の有用性についての検討

【対象と方法】

<対象>

2007 年から 2015 年の間に「ミトコンドリア呼吸鎖異常症の酵素診断と責任遺伝子解析に関する研究」に解析依頼のあった症例のうち、Leigh 脳症と診断された 106 例

<方法>

各症例について、発症年齢、現況、主な症状、血中・髄液中の乳酸／ピルビン酸比、酵素活性測定の結果、遺伝子解析の結果を収集・分析した。酵素活性低下が認められない症例について、酸素消費量測定と遺伝子パネルによる遺伝子変異のスクリーニングを行った。

【結果】

- 酵素活性測定の診断率は 71%(75/106)、遺伝子解析の診断率は 51%(53/104)(内訳：ミトコンドリア遺伝子 29%(30/103)、核遺伝子 30%(23/76))だった。生化学的手法と遺伝子解析を組み合わせると、診断率は 82%(87/106)となった。
- Leigh 脳症関連の遺伝子に変異があるにもかかわらず、呼吸鎖複合体 I~IV の活性が正常なケースが複数確認された。
- 酵素活性の低下があるが、遺伝子変異が確認できていない症例が 34 例存在した。
- 106 例を次の四群に分類し、予後、発症年齢、新生児発症の頻度、患者年齢、主な症状や乳酸／ピルビン酸比等を比較したところ、四群間に有意な差はなかった。
 - 酵素活性が低下し、遺伝子変異も同定されたもの 41 例
 - 酵素活性の低下はあるものの、遺伝子変異が同定されなかったもの 34 例
 - 酵素活性は正常だったが、遺伝子変異が同定されたもの 12 例
 - 酵素活性が正常で、遺伝子変異も同定されなかったもの 19 例
- 皮膚線維芽細胞の 59%、骨格筋検体の 56%に酵素活性低下があり、この二者間の診断率に有意差は認めなかった。一種類の検体で酵素活性の低下を認めない症例においても、異なる検体で活性低下を認めるものがあつた。
- 酵素活性低下を認めず、皮膚線維芽細胞がある症例 19 例のうち、10 例で有意な酸素消費量の低下を認めた。このうち 2 例では、核遺伝子の変異が確定された。
- 酵素活性測定、遺伝子解析、酸素消費量の測定すべてを合わせると、Leigh 脳症の 90%でミトコンドリア異常症が診断された。

【結論】

- 生化学的または分子生物学的手法の一方のみでは Leigh 脳症におけるミトコンドリア機能異常の根拠をすべての症例で確認することはできず、これらの手法を組み合わせることで診断率が向上した。
- 原因遺伝子がミトコンドリア遺伝子か核遺伝子かにかかわらず、皮膚線維芽細胞と骨格筋検体で酵素活性低下の検出率に有意差はなく、複数の臓器から検体を採取することで診断率が向上した。