

## 論文審査の結果の要旨

氏名：小川 えりか

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)

審査委員：(主査) 教授 藤田 之彦

(副査) 教授 亀井 聡 教授 根東 義明

教授 内山 真

Leigh 症候群/Leigh 様症候群（以下 Leigh 脳症等）は、小児期ミトコンドリア病では MELAS とともに最も多くみられ、乳幼児期に発症する難治性慢性進行性疾患である。本症はミトコンドリア機能の障害により、血中や髄液中の乳酸・ピルビン酸高値、精神運動発達遅延をはじめとする多彩な中枢神経症状を呈する。診断には、従来筋生検などが行われてきたが、近年、生化学的分析や遺伝子解析が使用されてきている。本研究の目的は、Leigh 脳症等を対象に、生化学的、分子生物学的解析の有用性を明らかにし、現在まで実施されていなかった材料間の診断率を比較検討した。

本研究はミトコンドリア病研究の代表的 2 医療機関に、全国から依頼のあった検体を Rahman の診断基準に照らし、Leigh 脳症等と診断した 106 例について検討した。末梢組織のミトコンドリア酵素活性、酸素消費量測定、遺伝子解析（mtDNA の全周囲解析と次世代シーケンサーによる核遺伝子変異）の検索を行った。各検査法で検出できなかったものが、酵素活性測定、遺伝子解析、酸素消費量測定の全てを合わせることにより Leigh 脳症等におけるミトコンドリア異常症の診断率が 90% に上昇した。

小川は、本研究により今まで検証されていなかった以下の 2 点を明らかにした。

①生化学的または分子生物学的の方法の一方だけではミトコンドリア機能異常を全て確定できず、これらの手法を組み合わせることにより診断率が向上する。

②原因遺伝子が、mtDNA か核 DNA 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がないこと、また、一種類の材料で酵素活性の低下がなくとも、他の臓器からの材料で活性低下を認めることがあり、複数の臓器から検体を採取することにより診断率が向上する。

これらの研究結果は、従来全身麻酔下で実施されていた筋生検（筋材料）に代わり、Leigh 脳症等の診断のスタンダードとなる内容を示唆している。

本研究は、対象の症例数や分析内容、そして今後の臨床への貢献度においても、先進的な研究結果を報告している。

よって、本論文は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 30 年 2 月 14 日