



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on melatonin alterations and brain acetylcholine lesions in sleep disorders in Cockayne syndrome [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	大越, 優美
Description	配架番号 : 1687
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第6978号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61677
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yumi_Okoshi_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 大越 優美

主査 教 授 有 賀 正
審査担当者 副査 教 授 渡 邊 雅 彦
副査 准教授 矢 部 一 郎

学 位 論 文 題 名

Studies on melatonin alterations and brain acetylcholine lesions in sleep
disorders in Cockayne syndrome
(コケイン症候群の睡眠障害におけるメラトニン代謝と脳内アセチルコリン病変に
関する研究)

申請者はヌクレオチド除去修復機構の遺伝的欠損でおこるコケイン症候群（Cockayne syndrome; CS）の睡眠障害に対しその病態生理を解明するため、患者家族会を通じてのアンケート調査、エライザ法を用いた尿中メラトニン代謝産物（6-sulphatoxymelatonin; 6-SM）の測定、剖検脳での視床下部・マイネルト基底核（basal nucleus of Meynert; NbM）・脚橋被蓋核（pedunculo pontine tegmental nucleus; PPN）の神経細胞に対する免疫組織化学的検討を行った。アンケート調査でCSに高率な睡眠障害・体温調節障害があることを示した。また、6-SM値はコントロール 103.2 ± 83.4 ng/mg Cre に対しCSは 15.7 ± 8.5 ng/mg Cre であり統計学的に有意に低値であること、剖検脳での免疫組織化学的検討では、視床下部の諸核が保たれている一方で、NbM と PPN のアセチルコリン神経（acetylcholine neurons; AchNs）が選択的に減少していることを示した。

矢部准教授（副査）から診断方法についての質問がなされた。申請者は臨床診断が主であること、患者皮膚由来培養線維芽細胞を用いた紫外線感受性試験などいくつかの補助検査があること、日本では遺伝子診断は一般的ではないが遺伝子検査を希望する保護者も徐々に増えてきていることを説明した。またアンケート調査からサーカディアンリズム障害の有無を結論付けた根拠について質問があり、申請者は今回のアンケート調査は10例であるが元々患者数の少ないCSでは大規模調査が困難であること、10例中半数以上に睡眠障害があり、6-SM低値もアンケート調査での睡眠障害の合併と結果が一致したことを説明した。次に免疫組織化学染色を行った脳内病変部位についての質問があり、申請者は先ず

視交叉上核と松果体の解析を試みたが重度の脳萎縮のため同定困難であり、同定方法が文献的に確立しており睡眠にも関係する PPN の解析を行ったことを説明した。最後に CS とパーキンソン病の歩行障害について質問があり、申請者は両疾患の歩行障害は機序が異なることを説明した。

渡邊教授（副査）からは、視床下部諸核の免疫組織化学染色結果の解釈について質問があり、申請者は NbM や PPN の AchNs ほど顕著な減少ではないが、視床下部諸核も全て正常という意味ではないことを再度スライドを提示しながら説明した。次に PPN での AchNs の解析方法について質問があり、申請者は結果に提示した細胞数の求め方について具体的に説明した。脳障害部位についての質問では、前頭葉を含めた全体的な脳萎縮の報告はあるが、詳細な部位別の検索は今後の課題であることを説明した。臨床診断と遺伝子診断の関係についての質問では、先ず臨床診断から入りその後遺伝子が明らかになってきたこと、CS の 2 つの遺伝子型で臨床症状の差異はないこと、現在も新しい型の遺伝子がみつかり、いまだに表現型と遺伝子型の明確な関係付けが確立されていないことを説明した。渡邊教授は AchNs の脆弱性がヌクレオチド除去修復機構の遺伝的欠損で発症する CS で存在することは非常に興味深いとコメントされた。

有賀教授（主査）からは、臨床的な睡眠障害・体温調節障害の有無と 6-SM 値との関係について質問があり、申請者は CS では臨床的にサーカディアンリズム障害が明確でなくても 6-SM 値は低値であることを説明した。6-SM 値と年齢による変動の質問では、6-SM 値は小児期に高く年齢とともに減少するため、本研究では患者とコントロールで年齢を一致させていることを説明した。体温調節に関する質問では、日中高く夜間低下する生体の体温変動について説明しメラトニンの日内変動と同調していることを説明した。臨床現場でのメラトニン投与方法についての質問では、薬品として未認可であることから投与には制約があること、自閉症や重症心身障害者での使用経験から効果が必ずしも一定ではないことを説明した。

申請者は、上記概要における主査・副査の質問に関しいずれも妥当に回答した。本研究は CS 患者のサーカディアンリズム障害についてアンケート調査を行い、尿中メラトニン低値を明らかにし、神経病理学的検討から脳内 NbM と PPN における AchNs の選択的減少を初めて示した。本研究から CS 患者とその家族の生活の質を低下させる睡眠障害に対し、メラトニンやアセチルコリンエステラーゼ選択的阻害剤が治療に応用できる可能性があることが示された。本研究の独創性、臨床的意義は高く評価された。審査員一同はこれらの成果を高く評価し申請者が博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと判断した。