HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	北海道におけるプリオン病の臨床的および疫学的研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	濱田, 晋輔
Description	配架番号：2556
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14090号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78050
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shinsuke_Hamada_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　濱田　晋輔

	主査	教授　石田　晋
審査担当者	副査	教授　南須原　康行
	副査	教授　工藤　興亮
	副査	教授　荒戸　照世

学 位 論 文 題 名

北海道におけるプリオン病の臨床的および疫学的研究
（ Clinical and epidemiological study of human prion diseases in Hokkaido ）

【要約】

北海道地区におけるヒトプリオン病の発症状況を報告した。平成 11 年から平成 30 年の 20 年間に 332 例のサーベイランス調査を実施し、241 例のプリオン病を確認した。その内訳は、弧発性 CJD187 例、遺伝性 CJD38 例、硬膜移植後 CJD14 例、分類不能 CJD2 例であった。北海道のプリオン病の罹患率 2.24（人/100 万人/年）は、全国報告 0.85 より有意に高い傾向を認めた。また、罹患率の増加（1999~2003 年:1.23、2004 年~2008 年:2.30 、2009 年~2013 年:2.53、2014 年~2018 年:2.90（人/100 万人/年）） も認めている。サーベイランス協力体制の構築および疾患認知度の向上により CJD の診断率が高くなっている可能性が示唆された。しかしながら、全国平均よりも明らかに高い罹患率からは、北海道の環境と生活文化も考慮し、今後も慎重にサーベイランスを行う必要があり、継続を含めた本研究の意義は大きい。北海道は 1860 年代以降に全国より移住者が来道しており、その出身地の影響が分布に影響し、あらゆる遺伝性のプリオン病を認める可能性がある。北海道では、遺伝性プリオン病に特異な症例を認めることがある。Octapeptide repeat（オクタリピート）挿入家族例の確認は今後の認知症診断にも重要な報告と考えられる。

【質疑応答】

審査にあたり、まず副査の荒戸教授から、データの比較に関して、本邦の報告は 1999 年からの 10 年のデータであり、今回の研究では 1999 年から 20 年間のデータであるが、年数を合わせて比較してもよかったのでは、と質問があった。申請者は、今回の報告はサーベイランスの一環ではあるが、直接診察した患者の 20 年間の解析報告であり、しかも北海道はサーベイランス率が 100%でデータの精度が高いこと、また近年のプリオン病の診断率の向上に伴うと考えられる発症率の上昇を確認するためにも 20 年間のデータ解析が重要と考えられたことを回答した。副査の南須原教授から、論文内の地域中核病院への患者の集中とはどのような意味かと質問があった。北海道は、各地域に拠点となる総合病院があり、重症、難病患者はそこに集約される傾向があり、また脳神経内科医も拠点病院に配置されていると回答した。副査の工藤教授から、診断から漏れる患者の可能性について

質問があった。申請者は、サーベイランス開始以来、プリオン病の周知と各拠点病院の脳神経外科、内科、神経科と連携を強めるべく活動をしている。今回の診断率の向上もその結果であると考えている。本来一定数発症すると考えられる遺伝性プリオン病に関して、増加傾向後に一定の発症率で推移しているのは、サーベイランス体制の構築により患者を適切に診断できている可能性があると回答した。続いて、副査の工藤教授より、オクタリピート挿入に伴う遺伝性プリオン病に関して、FTLD（前頭側頭葉変性症）との酷似についても質問があった。申請者は、オクタリピート挿入家系は、診断基準としては FTLD 内の FTD（前頭側頭型認知症）と矛盾なく、臨床徴候も酷似することを説明、今後の認知症診断において重要な報告と考えられると回答した。主査の石田教授から、そもそもプリオン蛋白とは何なのか、と質問があった。申請者は、現時点で、正常のプリオン蛋白の機能については分かっていないことが多く、最初に報告されたプリオン遺伝子欠損マウスは何ら行動異常や神経異常を示さないことが報告されているが、その後作成された欠損マウスでは老齢期の行動異常や小脳プルキンエ細胞の変性死などの異常が報告されている、今後の解明が期待される、と回答した。最後に審査員一同より、本学位論文題名は、疫学的研究も含めた方が、その内容に相応しいのではないかと提案があった。申請者は、研究指導教官と相談、検討すると回答した。

プリオン病のアジアでの詳細な検討、学術報告は、本邦の 1999 年から 10 年間の概要報告(Nozaki, et al., 2010)のみである。本研究は、1999 年から 2018 年までの 20 年間に及ぶ専門医が直接診察した患者情報を解析しており、この点において高く評価される。また、発症率の上昇、新しいタイプのプリオン病の詳細報告など臨床的な意義も高い。北海道におけるプリオン病の臨床的な検証は、プリオン病における新たなデータを世界に提示するのみならず、今後の病態解明にも寄与することが期待される。またオクタリピート挿入に伴う遺伝性プリオン病の報告は、認知症の診断に新たな疾患概念を提示する可能性がある。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。