



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	北海道における常染色体顕性遺伝性脊髄小脳変性症の疾患構成に関する研究
Author(s)	水島, 慶一
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16911号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16911
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99756
Type	doctoral thesis
File Information	MIZUSHIMA_Keiichi_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 水島 慶一

主査 教授 向野 雅彦
審査担当者 副査 教授 吉川 雄朗
副査 教授 加藤 隆弘

学 位 論 文 題 名

北海道における常染色体顕性遺伝性脊髄小脳変性症の疾患構成に関する研究
(Studies of the prevalence of autosomal dominant spinocerebellar degeneration in
Hokkaido)

本研究は、北海道における常染色体顕性遺伝性脊髄小脳変性症の疾患構成を調査し、その実態を報告したものである。本邦の脊髄小脳変性症（SCD）の約 3 割は遺伝性であり、その多くは常染色体顕性遺伝形式を示す。遺伝性脊髄小脳変性症（AD-SCD）は、1974 年に北海道大学において世界で初めて SCA1 の遺伝子座が同定されて以降、次々と原因遺伝子が解明されてきた。近年では AD-SCD の一部の病型に対する遺伝子治療の治験が開始されていることもあり、将来的な治療の発展を見据え、正確な疫学的資料の重要性が高まっている。本研究では近年の北海道における AD-SCD の疾患構成を明らかにすることを目的とし、2007 年から 2020 年までの 13 年間に、北海道大学病院および関連施設において SCD が疑われ、多系統萎縮症（MSA）が否定された 312 例を対象に調査を実施した。対象症例の臨床情報を収集するとともに、主要なリピーター異常伸長病型について遺伝学的検査を施行した結果、312 例中 192 例（61.5%）で病原性変異を認めた。最多は SCA6 で 80 例（25.6%）、次いで MJD/SCA3 が 43 例（13.8%）、SCA1 が 20 例（6.4%）であった。家族歴のない 59 例のうち 15 例（25.4%）からも病原性変異が検出された。この調査の結果、SCA3 の多い本邦全体の傾向とは異なり、北海道では異なる病型の分布傾向がみられることが明らかとなった。

論文審査において、まず副査の加藤隆弘教授より、MSA と遺伝性 SCD の境界について質問があった。申請者は、MSA は自律神経障害やパーキンソニズムの存在が診断の鍵となるが、遺伝性 SCD の中でもこれらを呈する場合があります、臨床的に重なる部分があるため、厳密に調べると一部が遺伝性 SCD を含む可能性は否定はできないと回答した。また、特定の地域における患者の集積について問われ、申請者は創始者効果として、特定の家系が地域に定着・拡大することで同一の変異を持つ患者が集中する現象について説明した。次いで、受診を避ける患者や家族への対応を問われ、申請者は検査の不利益と利益を十分に説明し、最終

的には本人の意思を尊重する個別的な対応および遺伝カウンセリングの重要性を説明した。将来的に原因不明例を含め全ての遺伝性 SCD が遺伝要因で説明されるのかという問いに対しては、環境因子や免疫学的要因が影響を与える可能性も否定できず、多面的に検討されるべきとの見解を示した。

続いて副査の吉川雄朗教授から、今回対象とした遺伝子の選定理由について質問があった。申請者は、本邦で頻度が高いリピート伸長疾患を網羅し、現実的な臨床・検査体制の中で妥当な範囲を設定したものであると説明した。また、小脳、特にプルキンエ細胞が障害されやすい理由や、タルチレリン等の TRH 製剤が効果を発揮するメカニズムについての質問に対し、申請者はプルキンエ細胞の脆弱性についてはまだ機序が確立していないこと、TRH が神経ペプチドとして受容体を介し、複数の神経伝達系を調節する作用機序が想定されることを回答した。

最後に、主査の向野雅彦教授から、データベースを用いた解析としての今後のさらなる解析の発展可能性について質問があった。申請者は、今回の研究範囲ではアクセスできる情報が限られていたため記述統計が中心であるが、臨床経過との関連等は今後の重要な解析課題となると述べた。また、受診患者を対象とする調査の特性上、対象者にバイアスが生じる可能性について指摘があった。これに対し、非典型的な初発症状を呈する例など、一部で診断が遅れるケースは否定できないものの、長期間の調査継続により道内の症例の多くを集約できており、広く情報を収集できる体制が整っている旨を回答した。

本論文は、北海道における AD-SCD の最新の疾患構成を提示し、病原性変異の地域的な特徴と長期的な傾向を明らかにした論文で、学術的・臨床的に高い価値を有すると評価された。審査委員一同は、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十分な資格を有するものと判定した。