

氏名	中村 康子		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	第 6 2 2 号		
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科		
学位授与年月日	令和2年2月21日		
論文題目	Chédiak-Higashi 症候群における神経障害の病態解析		
審査担当専門委員	(主査)	東京医科歯科大学 教授	北川 昌伸
		東京大学 教授	矢 富 裕
		新潟大学 教授	鈴木 利哉

### 審査の結果の要旨

Chédiak-Higashi 症候群 (CHS) における神経障害の病態は不明な点が多い。申請者らは CHS の神経細胞の機能障害の病態解明を目的として CHS の原因遺伝子と考えられている LYST 遺伝子の解析、臨床データ収集および患者由来の線維芽細胞や神経細胞に分化させた iPS 細胞を用いた解析により研究を行った。

その結果、CHS 症候群の患児の遺伝子変異が、LYST 遺伝子のスプライスサイト変異 (NM\_000081.2 : c.3393+1 G>T) であることを同定した。患者由来の線維芽細胞での LYST 蛋白発現は 31.3%と低下していた。同様にして、多施設の 5 名の CHS 患者の臨床データを収集し、解析した。全 6 症例のうち、幼児以外の 5 症例で神経障害を認め、造血幹細胞移植後も神経障害は改善せず、神経障害が大きな問題であることが分かった。また、患者の iPS 細胞由来のコリン作動性神経細胞、GABA 作動性神経細胞、ドーパミン作動性神経細胞の免疫染色では、リソソーム膜関連蛋白である LAMP2 の発現の輝度亢進および核周囲への局在化を認めた。PAS 染色では、PAS 染色陽性の巨大顆粒、およびリポフスチン様の顆粒を認め、電子顕微鏡では巨大リソソームを認めた。ミトコンドリアは一部に多形性と肥大を認めた。また、リソソームおよびミトコンドリアは、核周囲に局在化していた。基底状態において、iPS 細胞由来ドーパミン作動性神経細胞のオートファゴソームやオートリソソームは亢進していた。

以上より CHS における神経障害は、リソソーム機能の低下などの細胞小器官の異常によるものと考えられた。

この新たな知見は今後、CHS の病態解明に重要な役割を担うだけでなく、新たな観点

から臨床治療への応用や発展が期待しうる。審査では質問に対して概ね的確な回答を得たが、論文題目、材料と方法の追記、細かな文言等について修正すべき点があったため修正した申請書を提出してもらい、さらに確認を行った。以上の結果を総合して本論文の学術的価値は高く、博士（医学）として合格と判定した。