

氏名	田村 義輝
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 7 1 6 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5年2月17日
論文題目	眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早期発症型失調症 (early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia: EAOH) 9例の免疫学的検討
審査担当専門委員	(主査) 慶應義塾大学 教授 平形 道人 順天堂大学 特任 村上 晶 教授 群馬大学 教授 村上 正巳

審査の結果の要旨

眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早期発症型失調症 (early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia: EAOH) は DNA 一本鎖切断修復 (DNA single strand break repair: DNA SSB) に関する aprataxin (APTX) 蛋白 (コード遺伝子 *APTX*) の変異によって引き起こされる神経変性疾患であるが、その免疫学的異常については不明である。申請者は、EAOH 9 例の臨床情報を解析し、そのリンパ球の分化障害に焦点をあてた免疫学的検討<リンパ球表面抗原解析、T 細胞新生能(T-cell recombination excision circles:TRECs) 及び B 細胞新生能(kappa-deleting element recombination circles :KRECs) の解析、TCR レパトア解析、CDR3, 相補性決定領域の長さを評価するスペクトラタイピング>、患者リンパ球の放射線感受性の解析を行った。その結果、患者 9 名全例で APTX の変異、運動失調症状を認めた。そして、9 名中 8 名に何らかの免疫学的異常(B 細胞減少、KRECs 低値、低ガンマグロブリン血症、CD4⁺T 細胞減少、CD8⁺T 細胞減少、CD4/8 比の逆転、TRECs 低値)を認め、B 細胞及び T 細胞などリンパ球の分化障害を示した。また、CD8⁺T 細胞のオリゴクローナルな分化を明らかにし、CD8⁺T 細胞の発生障害の可能性も示唆された。さらに、EAOH 患者由来のリンパ球の軽度の放射線感受性を示し、放射線による DNA 障害の修復機構の異常が考えられた。

本研究により、EAOH 患者で T 細胞、B 細胞の分化障害の存在が初めて明らかとなり、ATPX が、DNA 二本鎖切断修復 (DNA double strand break repair: DNA DSBR) の主経路である非相同末端結合 (classical non-homologous end joining: C-NHEJ) に関与す

る X-ray repair cross complementing group 4 protein(XRCC4)、及び DNA 二本鎖切断部位に早期に動員され、次いで DNA 修復経路の調整に関わる蛋白質を動員する働きを持つ mediator of DNA damage checkpoint protein1(MDC1)などの相互作用蛋白質を介して、DNA DSBR に関与し、リンパ球分化障害や放射線感受性の一因となる可能性が示唆された。今後 TCR, B 細胞受容体の次世代シーケンサーによる解析や、他の SSBR 関連遺伝子異常症における免疫異常を検討することにより、リンパ球分化における SSBR と DSBR のクロストークについて明らかとなることが期待される。すなわち、本研究の成果は、DNA 修復機構と免疫異常の相互関連性の解明、EAOH の新たな診断・治療法の開発に繋がるものと考えられる。

よって、本論文の学術的価値は高く評価され、博士(医学)として合格と判定した。