

氏名・(本籍)	面川真由(宮城県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第967号
学位授与の日付	平成30年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Decline of CSF Orexin (Hypocretin) Levels in Prader-Willi Syndrome (Prader-Willi 症候群における髄液オレキシン値減少)
論文審査委員	(主査) 教授 高橋 勉 (副査) 教授 廣川 誠      教授 長谷川 仁志

## 学位審査論文内容要旨

### 論文題名 : **Decline of CSF Orexin (Hypocretin) Levels in Prader-Willi Syndrome**

(Prader-Willi 症候群における髄液オレキシン値減少)

申請者氏名 面川 真由

#### 研究目的

Prader-Willi 症候群(PWS)は 15q11-q13 領域に存在する遺伝子が関与する先天性の疾患であり、乳児期の筋緊張低下、発達遅延、成長障害を来す。幼児期からは昼間の過度な眠気、過食・肥満を呈し、入眠時レム期が存在する。昼間の過度な眠気や入眠時レム期の存在は、ナルコレプシー患者の症状・所見と同様である。ナルコレプシーの患者では髄液中のオレキシンが低下している事が知られており、同様の症状を呈する PWS 患者においてもオレキシンがこれらの症状に関与している可能性がある。しかしながら PWS の症状と髄液オレキシン値の関連についての検討は限定的である(Arii et al., 2004, Dauvilliers et al., 2003, Mignot et al., 2002, Nevsimalova et al., 2005)。本研究では PWS 患者における特徴的な症状と髄液中オレキシンとの関係を検討した。対照群としてナルコレプシー患者と、同様の症状を呈するがオレキシンが関与しないと知られている特発性過眠症(IHS)を検討した。

#### 研究方法

秋田大学医学部附属病院を含む複数の医療機関で診断的及び研究目的で収集した PWS 患者、ナルコレプシー患者、特発性過眠症患者の髄液検査を含むデータを後方視的に解析した。検討対象として PWS 患者 14 例、コントロール群としてナルコレプシー患者 37 例、IHS 患者 14 例を検討した。主要評価項目として髄液中オレキシン、副評価項目として年齢、性別、遺伝型、BMI、%BMI (同年齢・同性別の平均 BMI に対する割合)、Epworth Sleepiness Scale (ESS) score (日中の眠気の強さを検出する質問法)、睡眠呼吸障害、情動脱力発作の有無を比較した。

#### 研究成績

各患者群での髄液中オレキシン値は、PWS: 192 pg/ml, ナルコレプシー: 40 pg/ml, IHS: 280 pg/ml (中央値)であった。PWS 患者の髄液中オレキシン値は軽度低下しており、ナルコレプシー群より有意に高く、IHS 群より有意に低かった。また PWS における BMI はいずれの対照群よりも有意に高かった。PWS においてはオレキシン値と ESS の間に有意な負の相関が認められたが、ナルコレプシー群、IHS 群のいずれでも認めなかった。

#### 結論

本研究は PWS 患者の髄液中でオレキシン値は軽度低下していることを示し、また ESS と髄液中オレキシン値が負の相関を持つことを初めて示した。すなわち PWS における日中の過度な眠気という特徴的な症状が、髄液中のオレキシン低下と関与していることを示した。

今回の検討では PWS におけるオレキシン値がナルコレプシー群ほど低下しておらず、またオレキシン値と BMI は相関を示さなかった。したがって、今後の検討課題として、オレキシン以外のホルモンを含めた関与する因子を含めて検討を行うことが、PWS 患者における病態を解明するために必要である。

## 学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査：高橋 勉

申請者：面川 真由

論文題名：Decline of CSF Orexin (Hypocretin) Levels in Prader-Willi Syndrome（論文題目の和訳）Prader-Willi 症候群における髄液オレキシン値減少

### 要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、15q11-q13 領域に存在する遺伝子が原因で幼児期から昼間の過度な眠気を呈して入眠時レム期が存在するなどナルコレプシーと同様の症状を呈する Prader-Willi 症候群 (PWS) において、ナルコレプシーで低下することが知られている髄液オレキシンを測定した。PWS 患者 14 名、ナルコレプシー患者 37 例、特発性過眠症 (IHS) 14 例を対象に、髄液オレキシン値を測定し、年齢、性別、遺伝型、BMI、%BMI、ESS (日中の眠気の強さ)、睡眠呼吸障害、情動脱力発作との関連性を評価した。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

#### 1) 斬新さ

髄液中オレキシン値 (中央値) は、PWS 群 192 pg/ml、ナルコレプシー群 40 pg/ml、IHS 群 280 pg/ml であり、PWS 患者の髄液中オレキシン値が軽度低下していることを明瞭に示した。また、PWS においては髄液オレキシン値と ESS (日中の眠気の強さ) の間に有意な負の相関があることを示した。この相関はナルコレプシー群、IHS 群では認めなかった。以上から PWS における日中の過度の眠気という特徴的な症状が髄液オレキシン低下と関連しているという知見を得た。

#### 2) 重要性

PWS における臨床的に重要な症状である日中の過度の眠気について髄液オレキシン値を測定することで客観的に病態を解明しようとし、PWS では髄液オレキシンが低下していることを示し、眠気の客観的評価スコアである ESS との相関から PWS における日中の過度の眠気が髄液オレキシン低下と関与していることを示した。

#### 3) 研究方法の正確性

本研究は適切な対象と症例数を用いて行われており、研究方法も正確に実施され、詳細な統計学的な検討も加えており、客観的な評価法で、正確性があると考えられる。

#### 4) 表現の明瞭さ

これまでの問題点の解決、PWS における日中の過度の眠気の病態を解明するために、研究目的、方法、研究結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考えられる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。