



## Benign hereditary chorea: dopaminergic brain imaging in patients with a novel intronic NKX2.1 gene mutation

|       |  |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: Japanese<br>出版者: 浜松医科大学<br>公開日: 2018-09-14<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 小西, 高志<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/10271/00003430">http://hdl.handle.net/10271/00003430</a>                        |

## 論文審査の結果の要旨

良性遺伝性舞蹈病は常染色体優性遺伝性の非進行性の舞蹈運動を特徴とする稀な疾患である。本疾患は*NKX2.1*遺伝子の変異により生じ、多彩な臨床像が国外で報告されている。しかし国内では詳細な臨床像や病態についての報告はまだない。申請者は日本で初めて良性遺伝性舞蹈病の1家系を対象として、原因となる遺伝子変異を同定し、黒質線条体路ドーパミン作動性神経系機能についてポジトロン断層法(PET)を用いて検討した。発端者は24歳の男性で8歳時に舞蹈運動が出現した。この患者においてはドーパミン遮断薬により舞蹈運動が悪化した。本家系3世代16名中、発端者の父を含む3名の男性と3名の女性が発症しており、患者全員において*NKX2.1*遺伝子のイントロン2にc.464-9C>Aのヘテロ変異を同定した。発端者の父から得た正常肺組織のmRNAを調製し、同遺伝子のcDNAを逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法で増幅して塩基配列を解析したところ、エクソン2と3との間に7塩基対の挿入を認め、c.464-9C>A変異が原因と考えられるスプライス異常が生じていることを確認した。発端者とその父で行ったPET検査において、ドーパミントランスポーター機能を示す<sup>[11C]</sup>-2-B-carbomethoxy-3B-(4-fluorophenyl) tropane (<sup>[11C]</sup>- CFT) 画像では異常が見られなかったが、ドーパミンD2受容体機能を示す<sup>[11C]</sup>-racloprideの画像では被殻への結合低下が見られた。舞蹈運動がドーパミン遮断薬で悪化したこととあわせ、病態にシナプス後性のドーパミン受容体機能低下が関与していることが示唆された。審査委員会では良性遺伝性舞蹈病原因遺伝子*NKX2.1*のあらたな遺伝子変異を同定し、病態にドーパミン受容体機能低下が関与している可能性を示したことを高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 阪原 晴海  
副査 蓑島 伸生 副査 杉山 憲嗣