



# 論文内容要旨

ブラダー・ウィリ症候群 (Prader-Willi syndrome : PWS) は 15 番染色体魚体 q11-q13 の異常で発症し、乳児期の筋緊張低下、多発小奇形、性発育不全、運動・精神発達遅滞などをきたす疾患である。本疾患に好発する行動障害は、食行動異常、常同行動、収集行動などが特徴的とされる。脳損傷者を対象とした症例研究において、大脳前頭前野、特に前頭葉眼窩皮質 (orbitofrontal cortices : OFC) の損傷によってこうした行動障害を発症しうることを示されている。本研究は、PWS における行動障害が OFC の障害に起因するとの仮説を立て、全国調査によって PWS の行動特性の裏づけをとり、脳画像検査によって異常脳領域を特定することを目的とした。

研究 1 では、OFC 損傷患者のために開発された行動評価票を用いて、PWS の食行動、常同行動、収集行動についての全国調査をおこなった。全国 PWS 親の会会員の 506 家族を対象とし、郵送法・無記名回答による質問紙調査法を施行した。異常食行動、常同行動、収集行動に関して、症状の有無および重症度・介護者負担度を主介護者が回答した。また、同時に構造化インタビューを行い、質問紙の精度を確認した。解析対象となった 250 家族において、患者の男女比は 132 : 118、年齢は 1-42 歳であった。全ての行動障害について有症率は高く、年齢が高いほど有症率・重症度ともに高くなる傾向が見られた。また、重症度スコアは、常同行動、収集行動ともに異常食行動と相関した。以上から、OFC 損傷患者と PWS における症候学的類似性を示した。さらに異常食行動と常同行動・収集行動の関連性から、これらの行動障害に共通した神経基盤がある可能性が示唆された。

研究 2 では、PWS 群と健常対照群における局所灰白質体積の差を検討することを目的とした。臨床および遺伝子診断された成人 PWS 12 人 (男 : 女 = 6 : 6) を対象とし、性別・年齢を一致させた健常成人対照 13 人と比較した。PWS 群は、研究 1 で使用した行動評価票による行動評価を行った。Magnetic resonance imaging (MRI) にて撮像した脳画像を用いて、灰白質体積の差を統計処理した (Voxel-based morphometry (VBM))。画像解析には statistical parametric mapping (SPM5) を使用した。本研究に参加した PWS 群の行動障害は全国調査と同程度の有症率で、症状は軽度だった。健常群との比較によって、PWS 群の脳灰白質体積は、OFC、尾状核、運動関連領域 (一次及び二次運動野、補足運動野、小脳)、海馬傍回および下側頭回において小さいことがわかった。

以上の結果から、PWS は特徴的な行動障害を呈し、健常者と比べて脳灰白質体積の小さい領域が存在することが明らかになった。これによって、PWS における脳の局所発達障害、特に OFC とその関連領域が、特徴的な行動障害に関わっていることが示唆された。

## 審査結果の要旨

ブラダー・ウィリ症候群 (Prader-Willi syndrome : PWS) は15番染色体 q11-q13の異常で発症し、乳児期の筋緊張低下、多発小奇形、性発育不全、運動・精神発達遅滞などをきたす疾患である。本疾患には食行動異常、常同行動、収集行動などの行動障害が好発するとされている。脳損傷者を対象とした研究では、大脳前頭前野、特に前頭葉眼窩皮質 (orbitofrontal cortices : OFC) の損傷によってこうした行動障害が生じることが示されている。本研究は、PWSにおける行動障害が OFC の障害に起因するとの仮説を立て、PWS の前頭葉性行動異常の頻度や重症度を全国の患児・患者の両親に対する調査で検討し、それらの行動異常の神経基盤、とりわけ前頭葉の異常を脳画像検査で検討したものである。研究1では、OFC 損傷患者のために開発された行動評価尺度を基に PWS の患児・患者用に改変を加えた尺度を開発し、それを用いて全国 PWS 親の会会員の506家族を対象として質問紙調査を施行し、前頭葉性行動異常の有症率が高く、年齢が高いほど有症率・重症度ともに高くなる傾向、重症度は、常同行動、収集行動ともに異常食行動と相関することを示した。このことから、OFC 損傷患者と PWS における症候学的類似性が明らかとなり、さらに異常食行動と常同行動・収集行動の関連性から、これらの行動障害に共通した神経基盤がある可能性が示唆された。研究2では、臨床および遺伝子診断された成人 PWS12人 (男:女=6:6) と、性別・年齢を一致させた健常成人対照13人を対象に、3次元 Magnetic resonance imaging (MRI) を撮像し、Voxel-based morphometry (VBM) によって局所灰白質体積を比較し、PWS 群の脳灰白質体積が OFC、尾状核、運動関連領域 (一次及び二次運動野、補足運動野、小脳)、海馬傍回および下側頭回において有意に小さいことを見いだした。本研究は、PWS における前頭葉性行動異常の重要性を明らかにし、さらに PWS では OFC および尾状核を含む前頭葉回路の構造的異常が存在することを示すことで、PWS における脳の局所発達障害、特に OFC とその関連領域が、特徴的な行動障害に関わっている可能性を示唆したものである。PWS 患児・患者の症候の理解とそれに伴う療育や治療の手法の開発に寄与するとともに、広く発達障害全般の行動異常の神経基盤にも示唆を与えるものである。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。

