

【8】

氏 名	儀 藤 政 夫 ぎとうまさお
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第724号
学位授与の日付	平成31年3月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (精神神経科学)
学位論文題目	Gender differences in the behavioral symptom severity of Prader-Willi syndrome (Prader-Willi症候群における行動症状の重症度の性差)
論文審査委員	(主査) 教授 吉原重美 (副査) 教授 秋山一文 教授 上田秀一

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

Prader-Willi症候群 (Prader-Willi syndrome : PWS) は、小児期に発症する内分泌・神経・奇形症候群である。遺伝疾患であり、出生率は25000人に1人と希少疾患である。食行動の異常をはじめ、様々な精神・行動症状が合併する。知的障害を合併することも少なくない。獨協医科大学埼玉医療センターでは、多数のPWSの患者を治療している。今回、我々はPWSにおける様々な行動症状の重症度を各種評価尺度で測定し、PWSの実臨床に役立てるべく分析および考察を行った。

【目 的】

PWSにおいては、行動症状が多岐にわたり、その遺伝子型による違い、対応の仕方、薬物療法等が論じられてきた。しかし、これらの行動症状の性差を広く調査した研究はこれまでにない。そこで我々は、PWSの様々な行動症状における性差に着目して、各種評価尺度の施行結果を比較検討するために本研究を計画した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学埼玉医療センターの生命倫理委員会より承認を得て、指針に従い施行した。患者および保護者には研究内容の説明を行い、書面により研究参加の同意を取得した。同意の得られた患者および保護者より情報を収集し、質問紙による評価を実施した。PWSの診断は蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (fluorescence in situ hybridization : FISH) 法又はDNAメチル化試験にて行った。対象は同センターに通院する82人のPWS患者とした。使用した評価尺度は①食事関連問題質問

紙 (The food related problem questionnaire : FRPQ)、②異常行動チェックリスト日本語版 (The aberrant behavior checklist Japanese version : ABC-J)、③小児ルーチン行動チェックリスト (The childhood routines inventory : CRI)、④親面接式自閉症スペクトラム評定尺度 (Parent-interview autism spectrum disorder rating scale : PARS)、⑤注意欠陥・多動性評価尺度 (The Japanese ADHD-rating scale : ADHD-RS) である。これらの結果を男女の群と遺伝子型による群に分け、統計学的処理を行った。統計解析はSPSS statistics20.0J による二元配置分散分析を行った。性別および遺伝子型すなわち欠失型 (paternal deletion : DEL) と片親性ダイソミー (maternal uniparental disomy : mUPD)) を独立変数、各尺度のスコアを従属変数とし、 $p < 0.05$ を有意差があったとした。

【結 果】

今回施行した尺度において統計学的に男女間で有意差を認めたものはFRPQ、すなわち食物関連行動においてのみであった。この尺度は以下の下位項目に分類される。

FRPQ-P : preoccupation with food 食べ物へのこだわり

FRPQ-S : impairment of satiety 満腹感のなさ

FRPQ-N : composite negative behavior 様々な困った行動

FRPQ-total : 下位項目FRPQ-P、FRPQ-S、FRPQ-Nの総和

各々について性別と遺伝子型の間に有意な交互作用が認められた。このためBonferroni法による単純主効果検定を行い、以下の結果を得ることができた。

- ①FRPQ-totalにおいては男性・DELは女性・DELよりスコアが高く、男性・mUPDは女性・mUPDよりスコアが低かった。また、男性・DELは男性・mUPDよりスコアが高かった。
- ②FRPQ-Pにおいては男性・DELは男性・mUPDよりスコアが高かった。
- ③FRPQ-Sにおいては男性・DELは女性・DELよりスコアが高く、男性・mUPDよりスコアが高かった。
- ④FRPQ-Nにおいては男性・DELは男性・mUPDよりスコアが高かった。

【考 察】

本研究は、PWS患者の行動症状における重症度の性差を広く検討した初めての試みである。

PWS患者の行動症状について①食物関連行動 ②異常行動 ③小児のルーチン (拘り) 行動 ④自閉傾向 ⑤注意欠陥・多動性 に着目し、各々の行動評価尺度を用いて性差を検討した。

ほとんどの行動では男女間における統計学的有意差を認めなかったが、唯一食物関連行動において以下の性差を認めた。すなわち、男性・DELが女性・DELより行動異常が著しいことが示された。一方で男性・mUPDは女性・mUPDより行動異常は軽度であった。先行研究においても、PWSにおいて多くの行動症状で有意な性差を認めなかった。遺伝子型に着目した場合、食行動以外の行動症状の多くはDELよりもmUPDが行動症状が重症である。一方、食行動と遺伝子型の関連性は示されていない。このことから、PWSにおいて食行動とその他の行動症状とは異なる範疇である可能性がある。成長ホルモン療法の研究では、肥満改善効果は女性が男性に勝ることが示されている。ここでは男性の食行動が女性より著しいことが示唆されている。食行動の性差はこのようなホルモン療法の効

果の性差にも関与するであろう。

当研究においては、サンプル数が小さいため年齢階層別に群を分けて行動の性差を分析できなかった。このため、今回の結果の解釈は年齢の要素の影響を考慮し、慎重になされるべきである。

【結 論】

PWS患者の行動症状の重症度の性差を検討するため、5つの行動評価尺度を用いて統計学的に検討を行った。異常行動、ルーチン行動、自閉行動、注意欠陥・多動性行動においては有意な性差を認めなかった。食行動においてはDEL群について、女性と比較して男性の方がより異常行動が著しかった。一方、mUPD群においては女性と比較して男性の異常度はより軽度であった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

Prader-Willi症候群（Prader-Willi syndrome：PWS）は、小児期に発症する希少な内分泌・神経・奇形症候群である。食行動の異常をはじめ、様々な精神・行動症状が合併する。申請論文では、PWSにおける広範な行動症状の重症度を各種評価尺度で評価し、性差を分析および考察している。

本研究は82名のPWS患者を対象として行われた。使用した評価尺度は①食事関連問題質問紙（The food related problem questionnaire：FRPQ）、②異常行動チェックリスト日本語版（The aberrant behavior checklist Japanese version：ABC-J）、③小児ルーチン行動チェックリスト（The childhood routines inventory：CRI）、④親面接式自閉症スペクトラム評価尺度（Parent-interview autism spectrum disorder rating scale：PARS）、⑤注意欠陥・多動性評価尺度（The Japanese ADHD-rating scale：ADHD-RS）である。これらの結果を男女の群と遺伝子型（欠失型および母性片親性ダイソミー型）による群に分け、統計学的処理が行われている。

結果として、統計学的に男女間で有意差を認めたものはFRPQ、すなわち食物関連行動においてのみであった。また、性別と遺伝子型の間に有意な交互作用が認められたため単純主効果検定も行われ、欠失型において、男性が女性より食行動異常が著しいという結果が示された。一方で母性片親性ダイソミー型は男性において女性より食行動異常は軽度であった。

さらに申請論文では、先行研究も踏まえて、PWSにおいて食行動とその他の行動症状とは異なる範疇である可能性が考察されている。また、今回得られた食行動の性差の知見が成長ホルモン療法の効果の性差にも関与する可能性があるという臨床的側面の考察もなされている。さらに、サンプル数が小さいため年齢階層別に群を分けて行動の性差を分析できず、今回の結果の解釈は年齢の要素の影響を考慮し、慎重になされるべきであるという研究の限界にも触れられている。そのうえで、PWSの行動症状において、男性の欠失型のハイリスクが示唆されたと結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文において、研究は獨協医科大学埼玉医療センター生命倫理委員会の承認を得て、指針に従って実施されている。患者および家族には研究内容の説明を行い、研究参加の同意を得ている。PWSの診断はDNAメチル化試験およびfluorescence in situ hybridization（FISH）法により行われた。統

計は標準的な統計ソフトと確立された統計解析法が用いられている。患者群の選定も適切になされている。以上より、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

PWSにおいては、多くの行動症状・精神症状を来すことが知られており、これらの症状に対しては精神医学的な見地からの病態・治療法などの研究が望まれる。しかしながらこれまで、精神医学領域からの研究は多くはなされていない。申請論文においては行動症状を確立された評価尺度を用いて、広範に評価している。また、これまでにほとんど報告のない行動症状の性差に着目し、統計学的解析を行い、考察を加えPWSにおける男性の欠失型の患者における食行動のハイリスクを初めて示している。このため、本研究は新奇性・独創性に優れたものと評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、希少疾患であるPWSの診断を標準的な遺伝学的手法で確定診断しており、適切な患者群の選定を行ったうえで研究を行っている。また、使用した尺度も確立されたものであり、統計学的解析においても確立されたものが用いられている。そこから導き出された結論は、理論的に矛盾するものではない。また、先行研究における精神医学的、遺伝学的、内分泌学的知見をふまえて十分な考察のもとで結論を導き出している。以上より、当研究の結論は妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、PWSの行動症状に精神医学的側面からアプローチし、さらに性差をテーマとして研究することにより初めて男性の欠失型における食行動のハイリスクを示した。これは、今後のPWSのホルモン療法、さらには遺伝子型と性別による適切な治療法および対応法を確立するうえで大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、精神科臨床現場で研鑽を積み、作業仮説を立て、研究計画を立案した。そして、適切な方法により本研究を遂行し貴重な知見を得ている。その研究成果は国際誌に受理され、インターネット上ですでに公開されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Behavioural Neurology

(2015 : 294127, 2015)