【7】

氏　　名	石井惇史（いしい あつし）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第745号
学位授与の日付	令和２年３月４日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項 （先端内科学）
学位論文題目	**Autistic, aberrant, and food-related behaviors in adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome : The effects of age and genotype** **（思春期と成人前期のPrader-Willi症候群における自閉行動、異常行動、食行動の比較）**
論文審査委員	（主査）教授　宮本智之 （副査）教授　下田和孝 教授　松原知代

論文内容の要旨

【背　　景】

Prader-Willi症候群（PWS）は、1956年にはじめて報告された疾患であり、頻度は約２万人に１人の頻度で発生するとされている。病因は染色体15q11-13領域の父性発現遺伝子の欠損により発症する欠失型（DEL）と15番染色体が父親から由来せず、２本とも母親由来となる母性片親性ダイソミー（mUPD）の２つの遺伝子型に分類される。臨床症状としては筋緊張低下、性腺発育不全、知的障害、肥満を４徴のほか、自閉、多動、癇癪、自傷、食行動異常など多彩な心理行動症状が報告されている。

我々はこれまで、思春期を迎えるとmUPDにおいてDELに比して自閉・多動傾向が強くなること（Ogata et al., 2014）、mUPDの養育者において、思春期を迎え介護負担の増加によるQOLの悪化がみられること（Ihara et al., 2014）、DELにおいては男性、mUPDにおいては女性の食行動が重度であること（Gito et al., 2015）などを報告した。そこで、今回我々は思春期（adolescent）と成人前期（young adults）のPWS患者を対象に、問題行動・症状の重症度を年齢群（adolescentとyoung adults）と遺伝子型（DELとmUPD）において比較検討を行った。

【目　　的】

PWSの問題行動・症状の重症度について年齢群（adolescentとyoung adults）と遺伝子型（DEL、mUPD）による比較検討を行う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PWS患者とその養育者から情報を聴取し、研究参加の同意を書面にて取得した。また獨協医科大学埼玉医療センターの生命倫理委員会から承認を得ている。対象はPWS患者65名で、13歳から17歳までをadolescent（20名、平均年齢14.00歳）、18歳から29歳までをyoung adults（45名、平均年齢22.29歳）とした。PWSは染色体G-band法、FISH法、メチレーション試験にて診断した。対象者に対して知能検査（WAIS）、対象者の養育者に対して異常行動チェックリスト日本語版（aberrant behavior checklist Japanese version：ABC-J）、PWSの食事関連問題質問紙（food related problem questionnaire：FRPQ）、自閉症スペクトラム評定尺度（parent-interview autism spectrum disorder rating scale：PARS）を実施した。統計解析は統計解析ソフトSPSSを用いてMann-Whitney U検定を行い、$p<0.05$を有意とした。

【結　　果】

Adolescentは20名（DEL 14名、mUPD 6名）、young adultsは45名（DEL 35名、mUPD 10名）であった。BMIとIQの双方ともadolescentとyoung adultsの２群間に有意差を認めた。また、遺伝子型を含め検討すると、mUPDのadolescent とyoung adultsにおいてはBMIおよびIQで有意差を認めたが、DEL のadolescent とyoung adultにおいてはBMIのみで有意差を認め、IQについては有意差があるといえなかった。

ABC-J合計得点についてはadolescent よりyoung adultsの方が有意に高得点であった（$p<0.05$）。下位項目においては興奮得点、無気力得点、常同行動得点、多動得点の４項目でyoung adultsの方がadolescentよりも有意に得点が高かった（$p<0.05$）。不適切言語得点については有意な差はなかった。遺伝子型で比較すると、DELのみでのadolescent とyoung adultsにおける、ABC-J合計得点では有意差を認めなかったが、下位項目では興奮性得点のみにおいてyoung adultsの方がadolescentよりも有意に得点が高かった（$p<0.05$）。無気力得点、常同行動得点、多動得点、不適切言語得点については有意な差はなかった。mUPDのみで比較すると、adolescent とyoung adultsにおける、ABC-J合計得点でyoung adultsの方がadolescentよりも有意に得点が高かった（$p<0.05$）。下位項目でも不適切言語得点を除く５項目中４項目でyoung adultsの方がadolescentよりも有意に得点が高かった（$p<0.05$）。

FRPQについては、FRPQ合計得点、下位得点（食物へのこだわり得点、満腹感の無さ得点、食事に関する問題行動得点）のいずれにおいてもadolescent とyoung adultsの２群間に有意な差は認めなかった。またDELのみのadolescent とyoung adults及びmUPDのみのadolescent とyoung adultsにおいてもFRPQ合計得点、下位得点（食物へのこだわり得点、満腹感の無さ得点、食事に関する問題行動得点）の全てで有意差はなかった。

PARS合計得点についてはyoung adultsの方がadolescentよりも有意に得点が高かった（$p<0.05$）。下位項目の対人スキル得点とこだわり得点についてはyoung adultsの方がadolescentよりも有意に高かった（$p<0.05$）。コミュニケーション得点、困難性得点、過敏性得点については有意な差はなかった。DELのみでは下位項目の対人スキル得点において、young adultsの方がadolescentよりも有意に得点が高かった。PARS合計得点や下位項目のコミュニケーション得点、こだわり得点、困難性得

点、過敏性得点において有意な差はなかった。mUPDのみではABC-J合計得点でadolescent とyoung adultsの間に、有意傾向を認めた（p=0.056）。

PARSのカットオフ値（自閉症スペクトラム特性）との比較であるが、adolescent 、young adultsともにカットオフ値未満であった。DELのみでもadolescent 、young adultsともにカットオフ値未満であった。mUPDのみだとyoung adultsのみカットオフ値を超えていた。

【考　　察】

思春期と成人前期の２群において、PWS全体やmUPDのみの比較では、思春期から成人期へ至る18歳前後に異常行動が優位に増悪することが示された。また、自閉症行動についても、PWS全体およびmUPDのみで、増悪傾向を呈することが示された。しかし、食関連行動については思春期と成人前期のPWS全体、DEL、mUPDのいずれにおいても有意な差は認めず、18歳前後に増悪傾向を認めないことが示された。

【結　　論】

今回の研究の結果にて、PWSにおいては、思春期から成人前期に移行する18歳前後に異常行動や自閉症行動が増悪することが示された。それらの傾向は特にmUPDにおいて顕著である。一方、PWSの本質的な問題である食関連行動については、この一時的な段階において、変化の兆候を示さないことがわかった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

Prader-Willi症候群（PWS）は、1956年に報告された内分泌・神経・奇形症候群である。主症状として肥満、筋緊張低下、性腺発育不全、精神発達遅滞を４徴とするが、他にも多彩な心理行動症状が報告されている。申請論文では、思春期PWS患者20名、成人前期PWS患者45名を対象に、PWSにおける心理行動症状について年齢群（adolescents、young adults）と遺伝子型（DEL、mUPD）による比較検討を目的とし、研究計画を立案した。

本研究では12歳から17歳をadolescents（20名、平均年齢14.00歳）、18歳から29歳をyoung adults（45名、平均年齢22.29歳）と定義し、年齢群と遺伝子型において異常行動、食行動、自閉行動についてそれぞれ比較検討した。比較検討には、異常行動チェックリスト日本語版（Aberrant Behavior Checklist-J：ABC-J）、PWSの食事関連質問紙（Food-related Problem Questionnaire：FRPQ）、自閉症スペクトラム評定尺度（Parent-interview ASD Rating Scale：PARS）を用いて評価した。

Mann-Whitney U検定の結果、ABC-J合計得点ではyoung adultsがadolescentsよりも有意に得点が高かった（p=0.004）。下位得点でも５項目中４項目でyoung adultsがadolescentsよりも有意に得点が高かった。遺伝子型で比較すると、DEL群で２群間に有意差は認めなかったが、mUPD群ではyoung adultsがadolescentsよりも有意に得点が高かった（p=0.007）。下位得点でも５項目中４項目でyoung adultsがadolescentsよりも有意に得点が高かった。FRPQ合計得点では、対象のPWS全体、DEL群、mUPD群いずれも、adolescents とyoung adultsに有意差は認めなかった。PARS合計得点ではyoung

adultsがadolescentsよりも有意に得点が高かった（p=0.021）。遺伝子型で比較すると、DEL群で２群間に有意差を認めなかったが、mUPD群ではyoung adultsがadolescentsに比較し有意傾向を示した（p=0.056）。

以上よりPWS全体およびmUPDで、18歳以降において、それ以前に比して異常行動と自閉行動が重度であるが、食関連問題行動に関しては､18歳以降と以前とで有意差がないことを明らかにしている。これらの結果から、18歳前後を境に異常行動、自閉行動が重篤化するが、食行動は変わらない可能性を示唆している。

【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、指針に従い施行されている。なお、患者及び家族に研究内容の説明を行い、参加の同意を得ている。対象のPWS患者（計65名）は全例、FISH法、DNAメチル化試験において確定診断されている。また、標準化された質問紙と半構造化された面接を実施し、対象のPWSにおける心理行動症状を解析している。それらのデータを数値化し、適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っている。以上より、本研究方法は妥当なものであった。

【研究結果の新奇性・独創性】

PWSは様々な心理行動症状を呈することが知られており、精神医学的な見地からの病態・治療法についての研究が望まれるが、これらの心理行動症状が思春期から成人期にかけてどのように変化するのかは、過去に十分に検討されていない。申請論文では、希少疾患であるPWS患者65名のデータを解析し、18歳前後に異常行動や自閉行動が増悪するリスクがあることを明らかにした。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、希少疾患であるPWSの症例を適切な対象の設定のもと、データ収集や適切な統計解析を行い、思春期と成人前期のPWSにおける心理行動症状と年齢・遺伝子型の関係を明らかにしている。本研究による結論は、論理的に矛盾するものではなく、かつ先行研究と照らしても、矛盾するものではない。また精神医学、遺伝学、小児科学などの知見を踏まえた上で、結論を導き出している。以上より、当研究の結論は妥当である。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、思春期と成人前期のPWSの心理行動症状について明らかにするため、本研究を試み、18歳頃に異常行動、自閉行動は増悪するが、食関連問題行動は変化の徴候を示さないことを示している。これは今後の見通しを踏まえ、PWS児の養育者や関係者がどのように支援すべきかを検討する上で極めて重要であり、PWSの精神医学的研究の進歩に役立つ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、インターネット上に既に公開されており、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

（2017：4615451, 2017）