



Title	Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome
Author(s)	青天目, 信
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/95962
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	Shin Nabatame 青天目 信
論文題名 Title	Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome (グルコーストランスポーター1欠損症における髄液中パラメーターと発達・神経学的状態との関連について)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 グルコーストランスポーター1 (Glucose transporter 1: Glut1)欠損症は、脳の血管内皮細胞に発現し、血中から脳内にグルコースをとりこむ唯一の糖輸送体タンパクであるGlut1の機能低下による中枢神経疾患である。脳内のグルコースの不足により、発達遅滞・知的障害、薬剤抵抗性てんかん、種々の運動異常が生じ、空腹や疲労で症状が悪化する。検査所見は、髄液糖の低下、髄液糖/血糖比の低下を示し、髄液乳酸が低値となることも特徴である。脳はグルコース以外にケトン体をエネルギー源として利用可能であり、ケトン体はGlut1と異なる輸送体であるモノカルボン酸トランスポーター1(Monocarboxylate transporter 1: Mct1)により脳に入るため、Glut1欠損症では、ケトン体を産生するケトン食療法により、症状が改善する。 Glut1欠損症では、表現型としての重症度はスペクトラムを呈する。患者を軽症群と重症群に分けて、髄液糖や髄液糖/血糖比を比較すると有意差があると報告されてきた。先天代謝異常として早期診断・介入による予後改善が期待されるが、乳児期は、病歴や臨床症状から重症度を正確に判定することは困難である。Glut1欠損症は表現型の重症度に幅があるため、早期診断・早期治療介入後に良好な状態となっても、それが介入による改善か、もともと軽症なのかの判断が難しいことがありえる。髄液糖や髄液糖/血糖比、髄液乳酸などの髄液パラメーターから表現型の重症度を予測可能であれば、生来の状態を予測でき、同時に介入による改善度についても評価できるとの仮説を立てた。このため、表現型の重症度として連続変数で表現可能な新版K式2001の発達指数(DQ)と小脳運動失調重症度スケール(SARA)を選択して目的変数とし、髄液パラメーターを説明変数として、回帰分析を行い、この仮説を検証した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 大阪大学医学部附属病院に、2004年3月から2021年12月までに受診したGlut1欠損症の患者について、診療録から後方視的に検討した。遺伝子検査にて未報告のバリエーション、A70T、N34K、G91C、P385S、P385Lが同定され、アメリカ臨床遺伝・ゲノム学会/分子病理学会の2015年基準により、病的バリエーションと判定した。 髄液糖や髄液乳酸値は乳児期は年長者と異なるため、患者を1歳以上で診断された患者(年長時診断群)と1歳未満で診断された患者(乳児期診断群)の2群に分けた。年長時診断群について、髄液糖、髄液糖/血糖比とDQ、髄液糖、髄液糖/血糖比とSARAについて回帰分析を行った。決定係数はそれぞれ0.601、0.478、0.619、0.597と全て中等度の関連を認め、髄液糖の方が決定係数は高かった。これは、血糖も髄液糖も食事やホルモン、ストレスなどの影響を受けて日内変動するが、血糖の変動がより大きく、髄液糖/血糖比の方が不安定なためと考えられた。 次に乳児期診断群6例で、診断時の髄液糖、髄液糖/血糖比とDQについて回帰分析を行い、決定係数は0.580、0.708で、年長時診断例と同様に髄液糖値と表現型の重症度には関連があることが示された。得られた回帰直線について、年長時診断群と乳児期診断群で共分散分析を行ったところ、$p=0.002$、$p<0.001$で有意差を認めた。髄液糖は、ケトン食療法導入の影響を受けないため、乳児期診断群で1歳以上で再検した髄液糖は、ケトン食療法開始後も、年長時診断群における回帰直線を適用できると考え、乳児期診断群で、1歳以上時点で髄液を再検した3例の患者のデータを検討した。この時の髄液糖とDQを検討すると、年長時診断群の回帰直線に近くなっていた。乳児期診断群の表現型の重症度予測には、1歳未満で採取した髄液糖に基づく回帰直線を用いることが妥当で、改善度判定には、1歳以上で再検した髄液糖値を年長時診断群の回帰直線に適用する必要があると考えた。 最後に、年長時診断群で髄液乳酸を測定していた患者について、同様の回帰分析を行った。髄液糖、髄液糖/血糖比とDQ、髄液糖、髄液糖/血糖比とSARAについて、決定係数はそれぞれ、0.634、0.680、0.716、0.642であった。髄液糖と髄液乳酸で相関分析を行うと、相関係数は0.479と中等度で、別の研究でもこの2者は相関しないとの報告があったため、髄液糖と髄液乳酸は重症度に対し独立して貢献している可能性を考え、髄液糖と髄液乳酸を説明変数、DQとSARAを目的変数として重回帰分析を行ったところ、決定係数は、0.881、0.899と高値となった。これは、表現型の重症度の決定要因として、髄液糖と髄液乳酸が独立して寄与し、しかも重症度のうち、9割程度をこの2者で説明可能であることを示している。 〔総括(Conclusion)〕 Glut1欠損症では、髄液パラメーターを用いた回帰直線で重症度を予測可能であり、髄液糖が優れていた。乳児期診断群については、年長時診断群とは別に判断する必要があり、1歳以上で採取した髄液糖にもとづく予測重症度が、治療効果判定に必要であった。髄液乳酸は、髄液糖と独立した重症度決定因子であった。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 青木 信			
		(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授	阪部 聡
	副 査	大阪大学教授	高橋 正紀
	副 査	大阪大学教授	貴島 晴彦
論文審査の結果の要旨			
本論文は、先天代謝異常による中枢神経疾患であるグルコーストランスポーター1欠損症の表現型としての重症度を、客観的指標である脳脊髄液中のパラメーターから予測するために、髄液糖、髄液乳酸を説明変数、発達指数(DQ)、小脳運動失調重症度スケール(SARA)を目的変数として、回帰分析を行ったものである。その結果、DQとSARAは髄液糖と中等度の相関を認めた。また、この回帰直線を用いて、乳児期早期に診断・治療を開始した患者では、発達が正常になるという仮説があったが、そうした患者でも、髄液糖に応じた発達となることを示すことができた。そして、髄液糖と髄液乳酸を説明変数とした重回帰分析を行い、髄液糖と髄液乳酸は独立してDQとSARAに寄与することが示された。こうしたGlut1欠損症における回帰分析の研究は初めてであり、回帰分析を通じて髄液乳酸が新たな重症度寄与因子であることを示した。これらは全く新しい治験であり、今後の治療戦略にも示唆を与えるもので、博士(医学)の学位授与に値する。			