

## 審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1236 号	氏名	貴田浩志
審査担当者	主査 田中 永一郎 (印)	副主査 張邊 浩 (印)	副主査 菊川 亮志 (印)
主論文題目： Pathogenesis of Lethal Aspiration Pneumonia in Mecp2-null Mouse Model for Rett Syndrome (MeCP2 欠損 Rett 症候群モデルマウスにおける致死性誤嚥性肺炎の病態解明)			

### 審査結果の要旨 (意見)

本論文は Rett 症候群患者の主たる死因となる呼吸器感染症について、Rett 症候群モデルとなる MeCP2 欠損マウスを用いて行った病因追求の結果をまとめたものである。MeCP2 欠損マウスでは肺気腫様の肺泡構造をとり、2 型肺泡上皮細胞が少なく、肺泡内異物が認められ誤嚥性肺炎を効率で起こしていることがわかった。さらに、脳幹では嚥下、咳嗽反射の中核である孤束核のサブスタンス P の発現が少なく、脳幹における自律神経調節障害が誤嚥の原因となっている可能性が示唆された。本論文は Rett 症候群の主な死因となる呼吸器感染が誤嚥性肺炎であり、その基礎に肺の形成異常と嚥下反射障害があることを示唆し、今後の Rett 症候群患者の治療および療育に多大な貢献をする、価値ある論文で学位論文に適していると判断する。

### 論文要旨

Rett 症候群 (RTT) は女兒に発症する重度の進行性神経発達障害である。エピジェネティックな遺伝子発現調節の中核因子である Methyl CpG binding protein 2 (MeCP2) 遺伝子が主たる病原遺伝子である。RTT 患者では呼吸器系感染症が主たる死因となる。MeCP2 は肺においても高度に発現することはすでに報告されてきたが、その役割は明らかにされていなかった。本研究で我々は MeCP2 欠損マウスでは肺泡サーファクタントなどの発現、肺泡構造、1 型、2 型肺泡上皮細胞の分布などが変化していることを明らかにした。肺組織の肉眼的観察で同マウスでは特定の肺葉に局限する肺損傷が高率に認められた。顕微鏡的観察で肺損傷は多数の炎症細胞浸潤を伴っており、さらに偏光顕微鏡下に食餌の異物塊 (foreign materials) が同定され、誤嚥性肺炎であった。同マウスの脳幹では神経伝達物質の発現に変化が見られ、特に嚥下、咳嗽反射中核である孤束核の免疫染色でサブスタンス P の発現は減少していた。脳幹における自律神経調節障害が Mecp2 欠損マウスにおける誤嚥の原因となっている可能性が示された。