

吉田 真一郎 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Fabry disease screening in high-risk populations in Japan: a nationwide study
(日本全土におけるファブリー病ハイリスクスクリーニング)

ファブリー病は α -galactosidase A (α -Gal A) 活性欠損をきたす GLA 遺伝子変異で発症する X 連鎖性の先天性疾患である。酵素活性欠損により進行性の代謝物蓄積を起こし、多器官での機能障害をきたす。最近の新生児に対し行われたスクリーニングにおいて、患者有病率の増加が報告されており、多くの患者が未診断あるいは誤診断のままとなっている。本研究では、2006 年 10 月から 2019 年 3 月までに国内 601 の研究参加病院より腎臓、心臓および神経性の兆候のある 18,135 名についてハイリスクスクリーニングを行うことで患者を同定することを目的とした。

方法としては、参加者より入手した乾燥血液ろ紙より直径 3.2mm のディスクを切り出し、合成基質法により α -Gal A 活性を測定した。2 回の酵素活性測定にて低値を示した対象者に、サンガー法と次世代シーケンサーを用いて GLA 遺伝子配列を解析した。バリエーション分類には Clinvar や Fabry-database の公開データベース、アミノ酸変化による α -Gal A 活性への影響度予測を行う PolyPhen2 を用いた。

解析の結果、18,135 名中 846 名で α -Gal A 活性低下が確認され、224 名が GLA 遺伝子配列解析によりファブリー病と診断された。さらに家族歴をもつ 64 名についても GLA 遺伝子配列解析を行ったところ、12 名がファブリー病と診断された。全体として 18,199 名の参加者において、236 名(男性 97 名、女性 139 名)がファブリー病と診断され、26 の新規バリエーションを含む 101 の GLA バリエーションが同定された。若年者の末梢神経症状や家族歴を有する対象者では、バリエーションの検出頻度が高く、ハイリスクスクリーニング検査の重要性が示唆された。

審査では、1. スクリーニング検査のカットオフ値の設定基準、2. 観察された特徴的な神経症状が一過性である機序、3. 海外で実施された先行研究と本研究との比較検討、4. 本研究結果の治療への貢献、5. 2 回目の α -Gal A 活性測定の結果、正常と判定された理由 6. 検出されたバリエーションにおけるホットスポットの有無、などについて質問が行われ、申請者からは概ね良好な回答が得られた。

本研究は、入手しやすい乾燥血液ろ紙を用いたファブリー病の早期診断と適切な治療法選択に有用なスクリーニングプロトコルを確立した研究であり、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 公衆衛生学 担当教授

加藤 貴彦