

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 渡辺 博文  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 659 号  
学位授与の日付 平成 27 年 9 月 24 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 Role of the p.E66Q variant of GLA in the progression of chronic kidney disease  
(慢性腎臓病の進行に対する GLA 遺伝子 p.E66Q バリエントの効果の検討)

論文審査委員 主査 教授 菊地 利明  
副査 教授 成田 一衛  
副査 教授 矢尾板 永信

### 博士論文の要旨

**【背景と目的】** ファブリー病は、GLA 遺伝子の異常によって $\alpha$ -ガラクトシダーゼの酵素活性低下が生じることを原因とする X 染色体遺伝のライソゾーム病である。グロボトリアオシルセラミドが蓄積することにより、腎障害、脳・心血管障害を引き起こすことが知られているが、臨床所見は患者によって不均一であり、早期の診断・治療介入のために遺伝子診断が推奨されている。GLA 遺伝子の異常については、現在までに 400 カ所以上が報告されているが、日本の慢性透析患者におけるファブリー病のスクリーニングで検出される GLA 遺伝子のバリエントの中では p.E66Q の頻度が高い。p.E66Q バリエントは $\alpha$ -ガラクトシダーゼ活性の低下を起こし、脳血管塞栓のリスク因子であることが報告されている。一方、ファブリー病の病原性変異ではないとする研究報告も散見される。今回、申請者らは p.E66Q バリエントの腎疾患進行への関与を明らかにするために、慢性腎臓病患者において遺伝子解析を行った。

**【方法】** ゲノム解析に同意した、新潟県内の血液透析患者 1651 名 (男性 969 名、女性 682 名)、非透析患者 941 名 (男性 435 名、女性 506 名) で検討を行った。血液から DNA を抽出し、TaqMan PCR 法を用いて、GLA 遺伝子の p.E66Q バリエントの有無を解析した。その後、p.E66Q バリエントのアレル頻度を、血液透析患者、非透析患者、報告されている日本人男性新生児 (アレル頻度 0.63%) の間で比較した。また、性別毎に同様の検討を行った。さらに、非透析患者において推定糸球体濾過量 (eGFR) と p.E66Q バリエントの有無の関係について検討した。

**【結果】** 血液透析患者の 2333 アレル中 21 アレル (男性ヘミ接合体 5 名、女性ヘテロ接合体 14 名、女性ホモ接合体 1 名)、非透析患者の 1447 アレル中 9 アレル (男性ヘミ接合体 4 名、女性ヘテロ接合体 5 名) で p.E66Q バリエントを検出した。透析導入の原疾患、導入年齢、透析期間等で、p.E66Q バリエント陽性に伴う一定の傾向は認めなかった。ヘテロ接合体で p.E66Q バリエントを検出した女性透析患者 1 名において腎生検が行われていたが、組織中に蓄積所見を認めなかった。p.E66Q バリエントのアレル頻度は血液透析患者で 0.90%、非透析患者で 0.62% であり、両群の比較で有意差を認めなかった ( $P = 0.35$ )。男性でのアレル頻度の検討では血液透析患者 0.52%、非透析患者 0.92% であり、有意差を認めなかった ( $P = 0.38$ )。

女性における同様の検討でも有意差を認めなかった (1.17% vs. 0.49%,  $P = 0.08$ )。また、男性における血液透析患者と日本人一般人口でのアレル頻度の比較においても有意差を認めなかった ( $P = 0.67$ )。さらに、非透析患者の eGFR は p.E66Q バリエントの有無で有意差を検出しなかった ( $65.5 \pm 10.7$  vs.  $62.7 \pm 16.6$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $P = 0.69$ )。性別毎の結果でも同様の結果であった (男性  $P = 0.57$ 、女性  $P = 0.70$ )。

【考察と結論】 GLA 遺伝子の p.E66Q バリエントと慢性腎臓病との関連を遺伝学的に検討した初めての報告であり、血液透析患者における p.E66Q バリエントのアレル頻度が、非透析患者、日本人の一般人口と同等であることを見出した。p.E66Q バリエントがファブリー病の病原性遺伝子や何らかの疾患のリスク因子であるかどうかを決定することは、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼの酵素補充などの治療適応を考慮する上で非常に重要である。本研究は近年の p.E66Q バリエントが機能的多型であるとする病理学的・分子生物学的な検討での報告を支持する結果であった。一方で、同定した p.E66Q バリエントの頻度は 1%未満であることから形質に何らかの影響を与えている可能性もあり、リスク因子としての検討は不十分な面もあることから今後の検証が期待される。申請者らは、本研究においては GLA 遺伝子の p.E66Q バリエントは、腎疾患の進行に影響を与えないと結論付けた。

#### 審査結果の要旨

ファブリー病は、GLA 遺伝子異常による  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ酵素活性低下を原因とする X 染色体遺伝のライソゾーム病である。臨床所見は患者によって不均一であり、早期治療のために遺伝子診断が必要である。現在まで多数の GLA 異常が報告されており、透析患者におけるスクリーニングで報告されている p.E66Q バリエントは脳血管塞栓のリスク因子であることが報告されているが、ファブリー病の病原性変異ではないとする研究報告もある。

申請者らは p.E66Q バリエントの腎疾患進行への関与を明らかにするために、慢性腎臓病患者において遺伝子解析を行った。血液透析患者、非透析患者で p.E66Q バリエントのアレル頻度を測定し、既報日本人男性新生児との間で比較した。結果、p.E66Q のアレル頻度に両群間で有意差を認めず、男性血液透析患者と日本人一般人口でのアレル頻度も有意差を認めなかった。また非透析患者の eGFR は p.E66Q バリエントの有無で差はなかった。以上から、申請者らは、GLA 遺伝子の p.E66Q バリエントは、腎疾患の進行に影響を与えないと結論付けた。

本論文は GLA 遺伝子 p.E66Q バリエントと慢性腎臓病との関連を遺伝学的に検討した初めての報告であり、血液透析患者における p.E66Q バリエントのアレル頻度が、非透析患者、日本人の一般人口と同等であることを見出した点に博士論文としての価値を認める。