

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1094 号	氏 名	永 松 清 志 郎
論文審査担当者	主 査 福 嶋 義 光 副 査 樋 口 京 一・多 田 剛		

(論文審査の結果の要旨)

Fabry 病は *GLA* 遺伝子変異により α ガラクトシダーゼ A (α -Gal A) が欠損する X 連鎖性のリソソーム蓄積病で腎臓、心臓、脳、皮膚の血管内皮などに糖脂質が蓄積する。本症の亜型や女性患者は、腎不全、心肥大、脳卒中などの common disease と誤診されている可能性がある。以前に我々は、*GLA* c. 196G>C (p. E66Q) 変異が高齢日本人男性の小血管性脳梗塞の遺伝的リスクであることを示したが、c. 196G>C 変異のリスクを過小評価した可能性があった。本研究では、女性や脳出血を含めた脳卒中患者における Fabry 病の頻度と、全症例で *GLA* c. 196G>C 変異を解析した。

対象は 588 名の脳卒中患者。対象患者から血液サンプルを採取し、全例で ELISA 法による α -Gal 活性の測定および、ABI TaqMan allelic discrimination kit and the ABI7500 Sequence Detection System を用いた *GLA* c. 196G>C 変異の有無の検索を行った。 α -Gal 活性が 10 AgalU 以下の患者と、c. 196G>C 変異を有している患者に対しては、*GLA* 遺伝子全翻訳領域のダイレクトシーケンスを行った。

その結果、永松は次の結果を得た。

- 2 名の女性で α -Gal 活性がカットオフ以下で、内 1 名で *GLA* 遺伝子 c. 2T>C (p. M1T) 変異を認めた。
- GLA* c. 196G>C 変異の解析では、本変異を男性 5 名、女性 2 名で認めた。c. 196G>C 変異の頻度を一般日本人集団と比較すると、男性の小血管性脳梗塞およびに非心原性脳塞栓患者 (小血管性+大血管性) において本頻度の頻度が有意に高かった (小血管性脳梗塞: オッズ比 3.94、 $P=0.048$; 非心原性脳梗塞: オッズ比 4.08、 $P=0.012$)。一方、女性脳卒中患者における c. 196G>C 変異の頻度は、一般人口との間に有意差がなかった。
- 男性 c. 196G>C 変異陽性群の α -Gal 活性は変異陰性群に比べて有意に酵素活性が低下していた ($P=0.0005$)。

これらの結果より、*GLA* 遺伝子 c. 196G>C 変異は日本人男性の小血管性脳梗塞と非心原性脳塞栓患者における危険因子となっている可能性が示唆された。また脳卒中患者を対象としたスクリーニング検査で、はじめて高齢 Fabry 病患者が同定された。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。