

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
<p>論文題目</p> <p style="text-align: center;">Shinshu University Graduate School of Medicine</p> <p style="text-align: center;">Prevalence of Fabry Disease and <i>GLA</i> c.196G>C Variant in Japanese Stroke Patients</p> <p style="text-align: center;">(信州大学大学院医学研究科 日本人脳卒中患者における Fabry 病および <i>GLA</i> c. 196G>C 変異の頻度)</p> <p>(論文の内容の要旨)</p> <p>【背景】 Fabry 病は <i>GLA</i> 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グルボトリアシルセラミド (GL-3) が蓄積する。本症は古典型、亜型、女性 Fabry 病に分類されるが、亜型や女性 Fabry 病の患者は成人発症のことが多く家族歴を認めないこともある。このため、Fabry 病と診断されず、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、男性脳梗塞患者における <i>GLA</i> 遺伝子変異をスクリーニングし、<i>GLA</i> 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となっていることを示した。しかし、この研究では酵素活性が低下している患者のみ遺伝子解析したため c.196G>C 変異の頻度を過小評価している可能性があった。さらに、この研究は女性や脳出血患者を対象としていなかった。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 病の頻度を解析するとともに、全症例で <i>GLA</i> c.196G>C 変異のスクリーニングを実施し、本変異の病的意義を検討した。</p> <p>【方法】 2012 年 5 月から 2016 年 3 月の期間に長野県内の 6 施設を受診した 588 名の脳卒中患者を対象とした (TOAST 分類で大血管性脳梗塞 113 名、心原性脳塞栓 88 名、小血管性 179 名、その他の分類 8 名、分類不明 88 名、脳出血 126 名、重複 14 名)。インフォームド・コンセントを得た後、対象患者の臨床情報を調査票に記載し、血液サンプル採取した。この血液サンプルを用いて、ELISA 法による α-Gal 活性の測定および <i>GLA</i> 遺伝子の検索を行った。<i>GLA</i> 遺伝子解析は、全ての患者で c.196G>C 変異の有無を ABI TaqMan allelic discrimination kit and the ABI7500 Sequence Detection System を用いてスクリーニングし、本変異が判明した場合は <i>GLA</i> 遺伝子の全エクソンおよび隣接するイントロン領域をダイレクトシーケンス法で解析した。さらに、α-Gal 活性が 10 AgalU 以下の場合にも <i>GLA</i> 遺伝子の全エクソンと隣接領域をダイレクトシーケンス法で解析した。</p> <p>【結果】 2 名の女性で α-Gal 活性がカットオフ以下 (<10AgalU) で、内 1 名で <i>GLA</i> 遺伝子 c.2T>C(p.M1T)変異 (既報告の Fabry 病の病原性変異) を認めた。患者は 65 歳で心原性脳塞栓を発症。Fabry 病の家族歴はなかった。高血圧と左室肥大の既往があり、α-Gal 活性は 5.5 AgalU と著減していた。全患者における <i>GLA</i> 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。男性 c.196G>C 変異陽性群の α-Gal 活性は 13.1 ± 2.6 AgalU で、変異陰性群 (25.2 ± 8.7 AgalU) と比べて有意に酵素活性が低下していた (P=0.0005)。一方、本変異を有する女性では酵素活性の低下は認めなかった。本変異を有する患者の脳卒中の病型は、男性 3 名が小血管性脳梗塞、男性 2 名と女性 1 名が大血管性脳梗塞、女性 1 名が心原性脳塞栓であった。脳卒中患者における 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)。</p>	

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。

【考察】脳卒中は Fabry 病の主要な合併症であるが、高齢者の脳卒中患者における Fabry 病は非常に稀と考えられていた。しかし今回、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。以上から、高齢脳卒中患者においても、特に心肥大や腎不全の合併がある場合には、Fabry 病を鑑別診断として考慮する必要があると考えられた。また、本研究では小血管性脳梗塞と非心原性脳塞栓症の男性患者において *GLA* c. 196G>C 変異の頻度が高いことが判明した。本変異は低 α -Gal 活性をきたし、成人発症の亜型 Fabry 病の原因となると考えられていた。しかし最近、本変異は日本人や韓国人で比較的高頻度にみられる正常多型とも報告され、その臨床的な意義は定まっていない。本研究で、*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。一方、女性においては、本変異は脳卒中患者の危険因子となっておらず、c. 196G>C 変異のヘテロ接合は病原性がないことが示唆された。