

学 位 論 文 の 要 旨

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 循環器・腎臓内科学分野	氏 名	すずき やすお 鈴木 康夫
-----	---	-----	------------------

主論文の題名
Mutation Analysis of Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease Patients

主論文の要旨
<はじめに>

常染色体顕性多発性嚢胞腎（ADPKD）は、両側の腎嚢胞が進行性に拡大し、最終的に末期腎不全に至る疾患である。ADPKDの主な原因遺伝子はPKD1およびPKD2であり、GANABも関与していることが知られている。PKD1の遺伝子解析は、6つの偽遺伝子が存在するため複雑である。従来の遺伝子研究ではlong PCRが使用されていたが、エクソーム解析を用いることで、より包括的かつ詳細な解析が可能となった。本研究では、50例のADPKD患者を対象に、エクソーム解析およびMultiplex Ligation-dependent Probe Amplification(MLPA)解析を用いて遺伝子解析を実施した。

<方法>

本研究は、2020年3月から2022年6月にかけて外来で治療を受けたADPKD患者を対象とした。参加基準は、年齢20歳以上で各腎臓に5つ以上の嚢胞が存在することとし、除外基準は、年齢20歳未満、嚢胞が5つ以下、あるいはインフォームドコンセントが得られない場合とした。対象患者50名から採血し、エクソーム解析およびMLPA解析を実施した。エクソーム解析では93種類の遺伝子を対象に、PKD1およびPKD2の遺伝子変異の有無を検討した。MLPA分析ではPKD1およびPKD2遺伝子の欠失や重複を調べた。また、long PCRとSanger sequencingを用いて、遺伝子変異をさらに詳細に解析した。得られた結果は、ClinVarおよびLOVDなどのデータベースと照合し、ACMG(American College of Medical Genetics and Genomics) ガイドラインに基づいて病原性の評価を行った。さらに、稀少な変異については、gnomADや3.5KJPNv2データベースを用いて確認し、PolyPhen-2およびSIFTソフトウェアで病原性の予測を行った。

<結果>

50例のADPKD患者の解析結果は以下の通りである。平均年齢は56±13歳で、18名(36%)が男性、39名(78%)には家族歴が認められた。9名(18%)に顕微鏡的血尿、平均eGFR

は 48.7 ± 27.3 mL/min/ 1.73m^2 であった。中央値のTKVは1266[877, 1716]ml 26名（52%）はトルバプタンを使用していた。

エクソーム解析では、50例中30例（60%）でPKD1、PKD2、GANABの遺伝子変異が確認された。30名の患者のうち、PKD1には24種類、PKD2には7種類、GANABには1種類の変異を同定した。

さらに、MLPA解析において、エクソーム解析で変異が確認されなかった20名と未報告のミスセンス、イントロン変異をもつ10名に行われた。5つの新規の大きな遺伝子欠失が特定し、3名のPKD1、2名のPKD2に大きな遺伝子欠失が観察された。エクソーム解析およびMLPA解析で陰性結果を示した15人の患者について、90個の嚢胞関連遺伝子の追加解析を行ったところ、15例中13例に17種類のヘテロ接合型の変異が確認され、そのうち4つは、ACMGガイドラインによると、「病原性の可能性が高い」または「病原性のある」バリエントと考えられた。家族歴のない11人の患者のうち、4人、2人、4人のバリエントがそれぞれPKD1、PKD2、その他の遺伝子で見つかったが、1人の患者では原因遺伝子が同定されなかった。併存疾患については、43例（86%）に肝嚢胞が、40例(80%)に高血圧症、8例（16%）に脳動脈瘤が認められた。

<結論>

本研究では、50例のADPKD患者に対する包括的な遺伝子解析を通じて、多数の遺伝子変異が同定された。特に、新規の変異および稀少な欠失が複数確認され、従来の方法では検出が難しかった病原性変異を特定することができた。これにより、非典型的なADPKD症例に対する包括的な遺伝子解析の有用性が示唆された。