

# 学位論文審査結果の要旨

|         |   |     |                  |
|---------|---|-----|------------------|
| 所 属     | 三重大学大学院医学系研究科<br>甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座<br>循環器・腎臓内科学分野 | 氏 名 | すずき やすお<br>鈴木 康夫 |
| 審 査 委 員 | 主 査 井上貴博<br>副 査 奥川喜永<br>副 査 坂東泰子                  |     |                  |

(学位論文審査結果の要旨)

Mutation Analysis of Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease Patients

【主論文審査結果の要旨】

筆者らは論文において下記の内容を述べている。

【背景】常染色体顕性多発性嚢胞腎（ADPKD）は、腎嚢胞の進行的拡大により末期腎不全に至る疾患である。主な原因遺伝子は *PKD1*、*PKD2*、および *GANAB* であり、特に *PKD1* の解析は偽遺伝子の存在により複雑である。従来の long PCR に代わり、エクソーム解析がより包括的かつ詳細な解析を可能にした。本研究は、エクソーム解析と MLPA 解析などを用いて ADPKD 患者の遺伝子変異を調査した。

【方法】2020 年 3 月から 2022 年 6 月までに外来治療を受けた 20 歳以上の ADPKD 患者 50 名を対象とし、診断基準は各腎臓に 5 つ以上の嚢胞が存在することとした。採血後エクソーム解析で 93 種類の遺伝子を調査し、さらに MLPA 解析を併用して *PKD1* と *PKD2* の欠失や重複を検出した。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。また、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】対象患者 50 例の平均年齢は 56 歳で、男性が 18 名（36%）、家族歴が認められた患者は 39 名（78%）であった。エクソーム解析により、30 例（60%）で *PKD1*（24 種類）、*PKD2*（7 種類）、*GANAB*（1 種類）の遺伝子変異が確認された。MLPA 解析では、エクソーム解析で変異が見られなかった 20 例を対象に行い、新規の大規模な遺伝子欠失が 5 例で特定された（*PKD1* では 3 例、*PKD2* では 2 例）。また、エクソーム解析および MLPA 解析で陰性であった 15 例に 90 種類の関連遺伝子の追加解析を行い、13 例に 19 のバリエントを確認した。そのうち 4 種類は病原性が

高いまたは病原性ありと評価された。家族歴がない 11 例の患者では、4 例に *PKD1*、2 例に *PKD2*、4 例にその他の遺伝子バリエントが確認され、1 例では原因遺伝子が特定されなかった。併存疾患として、43 例（86%）に肝嚢胞、40 例（80%）に高血圧症、8 例（16%）に脳動脈瘤、39 例（78%）に心臓弁膜症が認められた。また、26 例（52%）がトルバプタン治療を受けていた。

【結論】エクソーム解析と MLPA 解析を用いることで、新規および稀少な遺伝子バリエントを特定可能であり、従来の方法では検出が困難であった非典型的 ADPKD 症例における診断の有用性が示された。

本論文は、エクソーム解析と MLPA 解析を用いることで、従来の方法では検出が困難だった非典型的 ADPKD 症例における診断の有用性を示唆した論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Genes 2023;14(2):443  
Published: February 9, 2023  
doi:10.3390/genes14020443

Yasuo Suzuki, Kan Katayama, Ryosuke Saiki, Yosuke Hirabayashi, Tomohiro Murata, Eiji Ishikawa, Masaaki Ito and Kaoru Dohi