

論文内容要旨

論文題目

A founder haplotype of APOE-Sendai mutation associated with lipoprotein glomerulopathy

責任講座： 小児科学 講座

氏 名： 豊田 健太郎

【内容要旨】

背景：リポ蛋白糸球体症 (Lipoprotein glomerulopathy: LPG) は、APOE の変異に基づき糸球体血管にリポ蛋白様血栓を形成し、腎機能を障害する遺伝性疾患である。病因となる APOE 変異は、12 種類以上報告されているが、APOE-Sendai は、日本で最も多く、特に山形県を含む東日本で多く検出されている。無治療では半数が腎不全となり、早期発見が求められ、疫学的情報が必要とされる。

目的：APOE-Sendai が高頻度に検出される機構を明らかにし、山形県内における疫学的情報を収集することを目的とする。

対象と方法：本研究は山形大学倫理委員会の承認を得ており、遺伝子検索に関しては、本人または保護者から書面による承諾を得ている。

- ① APOE の解析：LPG と診断された非血縁 9 家系の患者とその家族を対象とし、ゲノム DNA を調整し、APOE の各エクソンと、エクソンとイントロンの境界領域を PCR で増幅し、直接塩基配列を決定した。
- ② APOE-Sendai アリルのハプロタイプの解析：allele-specific oligonucleotide PCR (ASO-PCR) 法を用いて増幅し、SNP 26 個の塩基配列を解析しハプロタイプを決定した。
- ③ 山形県における APOE-Sendai の頻度：APOE-Sendai を検出する高感度・高特異度な TaqMan プローブ法を確立し、この方法を用いて一般人口集団として新生児を、腎不全患者集団として透析患者をそれぞれ対象とし、新生児は濾紙血から、透析患者では末梢血からそれぞれゲノム DNA を抽出し、解析した。

結果：

- ①患者と保因者は全て APOE-Sendai のヘテロ接合体であった。
- ②患者とその家族の APOE のハプロタイプを過去の同様の報告に従い分類した。APOE-Sendai アリルのハプロタイプは全て同一であり、APOE-Sendai は創始者変異であることを明らかにした。
- ③ 県内で出生した新生児と県内の透析患者においては、APOE-Sendai は検出されず、APOE-Sendai は山形県においても非常に稀な変異であることを明らかにした。

考察：APOE-Sendai は創始者変異により日本国内、特に東日本で高頻度に検出される。しかし、山形県においても、遺伝子頻度は低く、稀な疾患である。また、LPG は浸透率が低く、発症には他の遺伝的あるいは環境因子の関与が考えられる。

平成 26 年 1 月 6 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 豊田健太郎

論文題目： A founder haplotype of APOE-Sendai mutation
associated with lipoprotein glomerulopathy

審査委員： 主審査委員

鈴木民夫



副審査委員

早江清



副審査委員

中島修



審査終了日：平成 25 年 12 月 27 日

【論文審査結果要旨】

リポ蛋白糸球体症 (Lipoprotein glomerulopathy: LPG) は、糸球体係蹄にリポ蛋白様血栓を生じ、高脂血症や著明な血清 APOE 高値を認める遺伝性疾患である。LPG の原因となる APOE 変異は、これまでに 12 種類以上見つかっており、そのうち APOE-Sendai 変異は山形県を含む東日本で多く見ついている。近年、有効な治療法として確立したため、早期発見・早期治療が重要な疾患の 1 つとなっている。そこで、今回の研究は、APOE-Sendai 変異が山形県を含む東日本で多い理由を明らかにし、山形県内での疫学的情報を得ることを目的とした。

まず、独立した 9 家系の LPG 患者とその家族の APOE 遺伝子の変異スクリーニングを行ったところ、患者と保因者全員が APOE-Sendai 変異をヘテロ接合体で有していた。そこで、これらの人達の APOE-Sendai 変異を有しているアレルの APOE 前後のハプロタイプを決定した。その結果、患者と保因者全員で一致し、APOE-Sendai 変異は創始者変異であることが示唆された。次に、山形県における APOE-Sendai 変異の頻度を明らかにする目的で、新生児と腎不全患者集団として透析患者を対象として、APOE-Sendai 変異のスクリーニングを行った。その結果、APOE-Sendai 変異保有者はみられなかった。

本研究は、LPG の原因の 1 つであり、山形県を含む東日本で多い APOE-Sendai 変異についてその疫学的知見を明らかにした。APOE-Sendai 変異は創始者変異であり、その変異アレルは山形県の一般人口においては極めて稀であることを明らかにした。これらの知見は、LPG が早期発見・治療によりその発症を防ぐことができる疾患であることから、極めて有用な情報と言える。なお、研究に用いられた方法論およびその手法、考察は適切であった。

よって本審査会は、本研究は学位 (医学博士) を十分に値するものと判断した。