

審査結果の要旨

| | | | |
|---|------------|-------|--------|
| 報告番号 | 甲 第 1307 号 | 氏名 | 日高 由紀子 |
| 審査担当者 | 主査 | 三浦 亮志 | (印) |
| | 副主査 | 山本 健 | (印) |
| | 副主査 | 光山 慶一 | (印) |
| 主論文題目：Clinical phenotypes and genetic analyses for diagnosis of systemic autoinflammatory diseases in adult patients with unexplained fever (原因不明の発熱を伴う成人患者における全身性自己炎症性疾患の診断のための臨床的および遺伝的解析) | | | |

審査結果の要旨 (意見)

全身性自己炎症性疾患患者 179 例に対する、重要関連遺伝子 11 種類の遺伝子変化と病態の比較検討を行っている。結果として、本邦初となる PAAND 患者を同定すると共に、CAPS の責任遺伝子である NLRP3 の変異を有する家族性地中海熱患者が存在する事も認めている。自己炎症性疾患の研究は、PAAD といった新たな疾患概念を発信するだけにとどまらず、「寛解導入・寛解維持」が治療ゴールである種々の自己免疫疾患を「完治」に導く糸口をもたらす可能性も秘めており、研究と臨床面どちらにおいても非常に重要な分野である。この研究を継続する事は、免疫疾患のみならず痛風などの代謝性疾患で苦しむ患者さん達に光明をもたらすことが強く期待され、本研究は学位論文として、内容・質共に非常に価値の高いものであるとともに、今後の多大な発展が期待されると判断される。

論文要旨

全身性自己炎症性疾患 (Systemic autoinflammatory diseases : SAIDs) を正確に診断するために、原因不明の発熱を有する日本人患者 179 例を対象に、臨床症状の調査と SAIDs の原因となる 11 遺伝子の遺伝子変異を解析した。遺伝子解析は、エクソンとイントロンの境界を含むエクソン領域を次世代シーケンサー (NGS) によって行った。家族性地中海熱 (FMF) 以外の SAIDs の診断基準を満たす 3 例を除く 176 例の解析では、43 例 (24.0%) が臨床的に FMF と診断された。MEFV 遺伝子以外の 10 の疾患遺伝子の変異を検索したところ、53 例 (30.1%) で遺伝子変異が同定された。多く同定された遺伝子は、NLRP3、NOD2、NLRP12、NLRC4、PLCG2 で、それぞれ 14、7、17、7、6 例であった。これらの遺伝子変異の検出率は、健常者の 1% 未満であったが、臨床的には各自己炎症性疾患の診断基準を満たさなかった。これらの遺伝子変異が炎症にどの程度寄与しているかは明らかではないが、さらなる解析によって、発熱を引き起こすという自己炎症性疾患の一つの表現型が明らかになることが期待される。