

京都大学	博士 (医学)	氏名	阿部純也
論文題目	A nationwide survey of Aicardi-Goutières syndrome patients identifies a strong association between dominant <i>TREX1</i> mutations and chilblain lesions: Japanese cohort study (本邦における Aicardi-Goutières 症候群の全国調査の結果、 <i>TREX1</i> 遺伝子優性型変異と凍瘡症状に強い関連性を認めた)		
(論文内容の要旨) Aicardi-Goutières 症候群 (AGS) は、発達遅滞や小頭症などの神経症状、頭蓋内石灰化、IFN- α 上昇などの髄液検査異常、で定義される遺伝性疾患である。また、凍瘡様皮疹、周期性発熱、血小板減少症など神経外所見も多彩である。6 種類の責任遺伝子が同定されており、その病態として、細胞内核酸の処理異常に伴うパターン認識受容体の活性化による IFN- α 産生の亢進が推定されている。ただし AGS は稀な疾患であるため、特に本邦ではその実態が解明されていなかった。 本研究は、AGS で初めてとなる全国調査を行い、本邦の患者における遺伝子変異、臨床所見を調べ、これまで報告されている海外との相違点を検討し、同定された新規変異の疾患関連性を検討した。 AGS 研究班としてまず、全国の小児神経や神経内科の医師がいる 1852 施設にアンケートを送付した。次に、症例経験があると回答した施設に二次調査票を送付し、詳細な臨床症状の集積を行った。全国調査および当科に直接小児神経や小児リウマチの医師から相談のあった症例のうち、AGS 診断例に対して遺伝子検査を行った。 日本全国で 13 家系 14 例の AGS 症例を同定した。14 例中 10 例に遺伝子変異を認めたが、 <i>TREX1</i> 変異が 5 例と最多であった。そのうち 3 例は既報告の AGS では非常に稀な優性型変異であり、さらにうち 2 例は <i>de novo</i> 変異を呈していた。また <i>TREX1</i> 体細胞モザイク変異による AGS 症例をはじめて同定した。 この優性型 <i>TREX1</i> 変異では、3 例全てで凍瘡様皮疹を発症していた。既報告でも 4 例全てで発症しており、AGS 全体の発症率 (43%) と比べて有意に高かった。そこでこの高頻度合併率に注目して、 <i>TREX1</i> 新規変異 (p.His195Tyr) の疾患関連性を検討した。大腸菌からレコンビナント蛋白を発現・精製し、DNA exonuclease である TREX1 蛋白の性質を利用した 2 種類のアッセイで、新規変異の活性低下を証明した。 また <i>SAMHD1</i> 変異 3 例は、全て自己免疫疾患の診断基準を満たした。そのうち 2 例は SLE を合併しており、残り 1 例は未報告の Sjögren 症候群合併例であった。 AGS は稀な疾患であるが、アンケートを用いて疾患の認知度を上げて全国調			

査を行ったため、本邦における AGS の実態を把握する事ができた。本邦で多かった *de novo* 変異の AGS 症例は、本邦以外にも同様に多数存在する可能性が示唆された。*TREX1* 体細胞モザイク症例の存在は、局所から産生される IFN- α によって活性化されたリンパ球が AGS の病態形成に関与するという paracrine 説を支持する所見であった。また凍瘡様皮疹を高率に合併する優性型 *TREX1* 変異 AGS 症例に関して、新規変異の活性低下を証明したが、これは優性型 *TREX1* 変異における凍瘡様皮疹の発症機序を解明する手がかりにつながると考えられた。

本研究は AGS で初となる全国調査であった。その結果、*de novo* *TREX1* 変異による AGS 症例を多く同定し、また優性型 *TREX1* 変異と凍瘡様皮疹に強い関連性を認めた。この関連性に関して、優性型 *TREX1* 新規変異の機能低下を *in vitro* で証明した。

(論文審査の結果の要旨)

Aicardi-Goutières 症候群 (AGS) は神経症状のみならず、凍瘡様皮疹など神経外所見も多彩に見られる、稀な遺伝性疾患である。本邦での実態はこれまで不明であったが、それを解明すべく AGS で初となる全国調査を行った。その結果、本邦では 13 家系 14 例の AGS 症例を同定し、更にその臨床像を詳細に解析した。遺伝子変異を認めた 10 例のうち、これまでの AGS では非常に報告の少なかった優性型 *TREX1 de novo* 変異を 2 例に認め、さらに *TREX1* 体細胞モザイク変異による AGS 症例をはじめて同定した。疾患関連性の検討では、優性型 *TREX1* 変異と凍瘡様皮疹に強い関連性を確認した。これに関して、優性型 *TREX1* 新規変異の機能解析を *in vitro* で行い、その活性低下を証明した。以上の結果から、本邦での AGS の実態が明らかとなった。また *TREX1* 活性に重要な部位の変異では、優性型変異であっても AGS を発症し得る事を確認し、これらの変異で特に凍瘡様皮疹を来たしやすい何らかの機序の存在が示唆された。

以上の研究は、本邦での AGS の臨床実態の解明に貢献し、優性型 *TREX1* 変異による AGS の病態機序の解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 26 年 1 月 10 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降