

京都大学	博士 (社会健康医学)	氏名	秋山 奈々
論文題目	Prenatal diagnosis of severe mitochondrial disease caused by nuclear gene defects: a study in Japan (日本における核遺伝子変異による重症ミトコンドリア病の出生前診断)		
(論文内容の要旨) 核 DNA(nDNA)やミトコンドリア DNA(mtDNA)の遺伝子変異によるミトコンドリア病の出生前診断は、諸外国で報告されている。侵襲的な手技を伴う出生前診断に関して、日本産科婦人科学会の見解では、「新生児期もしくは小児期に発症する重篤な疾患」が対象となると記載されている。この提言では mtDNA の変異を対象とした出生前診断に関しては言及されていない。本研究では、日本における nDNA 変異に起因する新生児期・乳児期発症重症ミトコンドリア病の出生前診断の現状を明らかにすることを目的とした。 包括的ゲノム解析により発端者が遺伝学的に診断を受けている 13 家族から、18 回の妊娠に対して出生前診断の希望・相談があった。これら 13 家系の発端者は、常染色体劣性遺伝形式または X 連鎖性遺伝形式を示すミトコンドリア異常症の責任遺伝子 (<i>ACAD9</i> , <i>BOLA3</i> , <i>ECHS1</i> , <i>MPV17</i> , <i>NDUFAF6</i> , <i>RARS2</i> , <i>TAZ</i> , <i>TUFM</i>) の病的バリエーションに起因する重症のミトコンドリア病と遺伝学的に診断されている。また、両親または母が病的バリエーションの非発症保因者であることが明らかになっている。13 例の発端者のうち、7 例は生後 1 カ月未満での発症であり、残りの 6 例は生後 1 年以内の発症であった。4 例では発端者の兄または姉が新生児期もしくは乳児期に亡くなっている。現在の発端者の状況について、7 例は 1 歳未満で亡くなっている。残る 6 例のうち 4 例は 1 歳以降で亡くなり、2 例は生存しているが重篤な経過をたどっている。 9 例が絨毛検査 (CVS) を、6 例が羊水穿刺 (AC) を実施した。1 例では、CVS 検体にて母体細胞のコンタミネーションが疑われたため、追加 AC を実施している。2 例は検査前に自然流産となった。検体は 2 か所で独立に PCR と遺伝子解析を行った。非発症保因者もしくは病的バリエーションを持たないと診断された 8 例は、妊娠を継続し健康な児を出産した。これらの症例は出生後、末梢血にて確認検査を行い出生前診断検体と同様の結果が得られた。胎児が発端者と同じ遺伝子型の罹患児と診断された 8 例のうち、7 例が妊娠中断を選択し、1 例は妊娠継続を選択、その後生体肝移植を行った。 本報告はこれらの核遺伝子変異による重篤な新生児期・乳児期発症のミトコンドリア病を対象とした出生前診断に関して国内では初めての報告となる。発症者の経過はいずれも重篤であり、新生児期・乳児期発症のミトコンドリア病の治療の限界・予後改善の難しさを示している。出生前診断において遺伝カウンセリングでの適切な情報提供、心理・社会的支援は重要なプロセスとなる。本報告により、より適切な遺伝カウンセリングを提供するための情報源を整備することができた。合わせて、英国開始されている mtDNA 異常によるミトコンドリア病を対象とした核移植、また国内でも一部の疾患に関して技術開発が進んでいる着床前診断や遺伝子治療についても、我が国において活発な議論を進める契機になるものと考えられる。			

(論文審査の結果の要旨)

ミトコンドリア病は核 DNA もしくはミトコンドリア DNA 上の遺伝子変異により発症する。本研究では、重篤な経過を辿る新生児期・乳児期発症の核遺伝子変異による重症ミトコンドリア病の複数の家系を対象として出生前診断を実施した。

発端者が常染色体劣性遺伝形式または X 染色体連鎖性遺伝形式をとる重症ミトコンドリア病と遺伝学的に診断され、両親または母の遺伝子解析が終了した 13 家系 16 回の妊娠に対して出生前診断を実施した。遺伝子解析は 2 か所で独立に実施した。非罹患児と診断された 8 例 (非発症保因者 5 例、病的変異なし 2 例、核型解析のみの女兒 1 例) は妊娠を継続、罹患児と診断された 8 例中 7 例が妊娠を中断、1 例が妊娠を継続した。非罹患児は出生後、末梢血にて確認検査を実施、出生前検体と同様の結果が得られた。

これまで本疾患の出生前診断の報告は本邦ではなされていない。本研究において、症例の登録、出生前診断および診断後の遺伝カウンセリングの一連の手順を標準化することで、多数の症例に対し出生前診断を円滑に実施する体制の構築が初めて可能となった。一方で、ミトコンドリア DNA 異常に対する出生前診断、稀少疾患の遺伝カウンセリング体制の全国的な整備が今後検討すべき課題として挙げられた。

以上の研究は重症ミトコンドリア病家系における原因遺伝子の同定と出生前診断の臨床的意義に関して、臨床での有用なエビデンスとして寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (社会健康医学) 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、令和 3 年 10 月 25 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