

医論第181号


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

***MEFV* mutation analysis of familial Mediterranean fever in Japan**

(日本における家族性地中海熱の原因遺伝子 MEFV 遺伝子解析)

氏名 富山のぞめ 

背	景	:	家	族	性	地	中	海	熱	は	,	胸	膜	炎	や	腹	膜	炎	,
関	節	炎	,	丹	毒	様	皮	疹	等	を	伴	っ	た	周	期	的	な	発	熱
発	作	を	特	徴	と	す	る	,	常	染	色	体	劣	性	遺	伝	性	疾	患
で	,	主	に	地	中	海	地	方	を	起	源	と	す	る	民	族	に	認	め
ら	れ	る	。	原	因	遺	伝	子	M	E	F	V	が	1	9	9	7	年	に
同	定	さ	れ	て	以	来	,	こ	れ	ま	で	に	約	3	0	の	変	異	が
報	告	さ	れ	て	い	る	。	最	も	頻	度	の	高	い	変	異	は	,	E
1	4	8	Q	,	M	6	8	0	I	,	M	6	9	4	V	,	M	6	9
4	I	,	V	7	2	6	A	で	あ	る	が	,	国	や	民	族	に	よ	っ
て	頻	度	が	異	な	る	。	重	篤	な	合	併	症	と	し	て	二	次	性
ア	ミ	ロ	イ	ド	ー	シ	ス	が	あ	り	,	6	9	4	番	目	の	ア	ミ
ノ	酸	変	異	と	の	関	連	が	指	摘	さ	れ	て	い	る	。			
	日	本	で	は	稀	な	疾	患	の	た	め	,	診	断	が	比	較	的	困
難	で	あ	り	,	遺	伝	子	解	析	の	報	告	も	少	な	い	。		
目	的	:	琉	球	大	学	医	学	部	附	属	病	院	に	お	い	て	,	症
例	の	集	積	が	み	ら	れ	た	の	で	,	患	者	及	び	血	縁	者	の
臨	床	的	,	遺	伝	的	特	徴	を	検	討	し	た	。					
方	法	:	T	e	l		H	a	s	h	o	m	e	r	の	診	断	基	準
を	満	た	す	1	2	名	の	日	本	人	患	者	及	び	,	同	意	の	得
ら	れ	た	1	0	家	系	中	5	家	系	の	血	縁	者	1	7	名	に	つ

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

い	て	、	M	E	F	V	遺	伝	子	変	異	の	解	析	を	行	っ	た	。
末	梢	血	白	血	球	か	ら	抽	出	し	た	D	N	A	を	用	い	、	
d	i	r	e	c	t		s	e	q	u	e	n	c	e	法	お	よ	び	T
A	ク	ロ	ー	ニ	ン	グ	法	に	て	e	x	o	n	領	域	の	変	異	を
同	定	し	た	。	ま	ず	、	1	0	の	e	x	o	n	の	う	ち	好	発
部	位	で	あ	る	e	x	o	n	1	0	を	解	析	し	た	。	変	異	を
同	定	で	き	な	か	っ	た	場	合	は	、	変	異	を	検	出	す	る	ま
で	そ	の	他	の	e	x	o	n	を	解	析	し	た	。	さ	ら	に	、	臨
床	症	状	と	遺	伝	子	変	異	と	の	関	連	を	調	べ	た	。		
結	果	：	臨	床	症	状	で	は	、	1	2	名	中	8	名	が	、	発	症
か	ら	診	断	に	至	る	ま	で	に	1	0	年	以	上	を	要	し	、	4
名	に	開	腹	手	術	の	既	往	が	あ	っ	た	。	ま	た	、	1	名	が
全	身	性	二	次	性	ア	ミ	ロ	イ	ド	ー	シ	ス	を	合	併	し	、	腎
不	全	か	ら	維	持	透	析	へ	移	行	し	た	。	1	2	名	中	8	名
が	孤	発	例	で	あ	っ	た	。											
遺	伝	子	解	析	に	て	、	既	知	の	変	異	で	あ	る	L	1	1	
O	P	、	E	1	4	8	Q	、	R	7	6	1	H	、	M	6	9	4	I
と	、	未	報	告	の	E	8	4	K	を	同	定	し	た	。				
1	名	が	E	1	4	8	Q	の	ホ	モ	接	合	体	、	ア	ミ	ロ	イ	
ド	ー	シ	ス	を	合	併	し	た	1	名	が	M	6	9	4	I	の	ホ	モ

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)




接	合	体	、	3	家	系	4	名	が	E	1	4	8	Q	/	M	6	9	4
I	の	コ	ン	パ	ウ	ン	ド	ヘ	テ	ロ	接	合	体	、	1	家	系	3	名
が	E	1	4	8	Q	-	L	1	1	0	P	/	M	6	9	4	I	の	コ
ン	パ	ウ	ン	ド	ヘ	テ	ロ	接	合	体	で	あ	っ	た	。	ま	た	、	3
名	が	ヘ	テ	ロ	接	合	体	で	あ	っ	た	(E	8	4	K	、	L	1
1	0	P	-	E	1	4	8	Q	、	M	6	9	4	I)	。	一	方	、
遺	伝	子	変	異	を	有	す	る	に	も	関	わ	ら	ず	、	血	縁	者	2
名	(L	1	1	0	P	-	E	1	4	8	Q	/	L	1	1	0	P	-
E	1	4	8	Q	、	E	1	4	8	Q	/	E	1	4	8	Q	-	R	7
6	1	H)	は	発	症	し	て	い	な	か	っ	た	。					
	本	研	究	で	最	も	多	く	同	定	さ	れ	た	変	異	は	、	E	1
4	8	Q	と	M	6	9	4	I	で	あ	っ	た	。	ま	た	、	2	名	の
血	縁	者	に	遺	伝	子	変	異	を	認	め	、	臨	床	症	状	か	ら	新
た	に	家	族	性	地	中	海	熱	と	診	断	し	た	。					
結	論	:	家	族	性	地	中	海	熱	は	、	日	本	で	は	稀	な	疾	患
で	診	断	に	困	難	を	伴	う	が	、	日	本	人	患	者	に	も	M	E
F	V	に	変	異	を	認	め	る	こ	と	か	ら	、	遺	伝	子	解	析	は
有	用	な	診	断	方	法	で	あ	る	と	思	わ	れ	る	。	ま	た	、	本
研	究	の	1	4	名	の	遺	伝	子	解	析	か	ら	は	E	1	4	8	Q
と	M	6	9	4	I	の	頻	度	が	多	か	っ	た	。					

* 要旨は3枚 (1200字以内) にまとめること。

(20 × 20)

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 論文博	第 号	氏名	富山のぞみ
論文審査委員	審査日	平成 19 年 8 月 29 日		
	主査教授	藤田 次郎 		
	副査教授	上里 博 		
	副査教授	成島 研二 		

(論文題目)

MEFV mutation analysis of familial Mediterranean fever in Japan

(論文審査結果の要旨)

上記論文に関して、研究にいたる背景と目的、研究内容、研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。

1. 研究の背景と目的

家族性地中海熱は、胸膜炎や腹膜炎、関節炎、丹毒様皮疹等を伴った周期的な発熱発作を特徴とする、常染色体劣性遺伝性疾患で、主に地中海地方を起源とする民族に認められる。原因遺伝子 *MEFV* には、これまでに約 30 の変異が報告されている。最も頻度の高い変異は、E148Q、M680I、M694V、M694I、V726A であるが、国や民族によって頻度が異なる。また、二次性アミロイドーシスを合併することがあり、694 番の遺伝子変異との関連が報告されている。

日本では稀な疾患のため診断が比較的困難であり、遺伝子解析の報告も少ない。本研究では、家族性地中海熱症例及び血縁者において、本邦における臨床的、遺伝的特徴を検討している。

2. 研究内容

Tel Hashomer の診断基準を満たす 12 名の日本人患者及び、同意の得られた 10 家系中 5 家系の血縁者 17 名について、*MEFV* 遺伝子変異の解析を行っている。末梢血白血球から抽出した DNA を用い、direct sequence 法および TA クローニング法にて exon 領域の変異を同定し、臨床症状と遺伝子変異との関連を調べている。

臨床症状では、12 名中 8 名が、発症から診断に至るまでに 10 年以上を要していた。また、4 名に開腹手術の既往があり、1 名が全身性二次性アミロイドーシスを合併した。12 名中 8 名が孤発例であった。

遺伝子解析にて、既知の変異である L110P、E148QE、R761H、M694I と、未報告の E84K を

同定している。1名が E148Q のホモ接合体、アミロイドーシスを合併した1名が M694I のホモ接合体、3 家系 4 名が E148Q/M694I のコンパウンドヘテロ接合体、1 家系で 3 名が E148Q-L110P/M694I のコンパウンドヘテロ接合体であった。また、3 名がヘテロ接合体であった。一方、血縁者 2 名は、両方の染色体に遺伝子変異を有するにも関わらず発症していなかった。また、2 名の血縁者に遺伝子変異を認め、臨床症状から新たに家族性地中海熱と診断された。

本研究で最も多く同定された変異は、E148Q と M694I であった。本邦では、これまで会議録も含めると 22 家系 28 例の遺伝子変異が報告されており、本研究を含めた検討では、本邦では E148Q と M694I が多く、また、L110P も多い可能性がある。また、アミロイドーシスを合併していた 1 名が M694I のホモ接合体であることから、本邦においても海外と同様、694 番の変異がアミロイドーシスの発症に関連していると考えられる。

家族性地中海熱は本邦では稀と考えられているが、近年報告が増加しており、実際には診断に至っていない症例が多く存在すると思われ、診断には遺伝子解析が有用であると思われる。なお、今後、コントロール群における *MEFV* 変異解析を行い、本研究で認められた変異と疾患との関連性を確認することが望ましい。

3. 研究成果の意義と学術的水準

家族性地中海熱は、本邦では稀な疾患で診断に困難を伴うが、患者の苦痛は大きく、適切な診断と治療により、発作および二次性アミロイドーシスの予防が可能である。本研究は、本邦においても、原因遺伝子 *MEFV* が関与していることを確認し、また、本邦における臨床的、遺伝的特徴を、まとまった症例数で明らかにした点で意義がある。その研究成果は、国際的に認められる水準にあるものと判断される。

以上により、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。