

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 松永 仁恵

〔題名〕

実態調査に基づいた日本人Wolfram症候群患者の臨床的および遺伝的特徴の解明

〔要旨〕

背景:Wolfram症候群(WFS)は若年発症のインスリン依存性糖尿病と視神経萎縮を主徴とし、これに尿崩症や感音性難聴および多彩な精神神経症を合併する常染色体性劣性遺伝性疾患である。主要な原因遺伝子としてWFS1遺伝子が同定されているが、WFSの発症機構や病態は十分には解明されていない。加えて、希少疾患であるが故に、疾患実態も不明である。我々は、全国断面調査に基づきWFSの臨床的および遺伝的特徴の解明を目指した。

方法:若年発症の糖尿病と視神経萎縮を最小診断基準とした。同意が得られた症例について詳細な臨床情報の収集とWFS1遺伝子解析を行った。

結果:断面調査において糖尿病と視神経萎縮を合併する症例が101例報告された。その内、他の徴候を有する67例を解析対象とし、日本における有病率を710,000人に1人と推定した。30家系40例について詳細な臨床情報の解析とWFS1遺伝子解析を行い得た。糖尿病(平均発症年齢:8.7歳)を最も早く発症し、次いで視神経萎縮(平均発症年齢:15.8歳)を発症した。一方、6例では、視神経萎縮あるいは尿崩症が初発徴候であった。加えて、8例において、糖尿病に続く徴候として尿崩症や難聴の発症が視神経萎縮に先行した。40例中、27例(67.5%)に多彩なWFS1遺伝子変異を同定した。2例において、単染色体のみに変異を認めた。糖尿病と視神経萎縮の発症年齢において、WFS1遺伝子変異の有無による差を認めなかった。一方、WFS1蛋白質の構造・機能が明らかに損なわれる欠失、挿入および終止変異を有する症例では、単一アミノ酸置換変異を有する症例に比しより早期に糖尿病と視神経萎縮を発症した。

結語:日本人WFSにおいて臨床的および遺伝的多様性が認められた。疾患発症年齢において、WFS1遺伝子型-表現型連関が示唆された。

作成要領

1. 要旨は、日本語で800字以内、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1403 号	氏 名	松 永 仁 恵
論文審査担当者	主査教授	中 井 彰	
	副査教授	田 邊 剛	
	副査教授	谷 澤 幸 生	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
実態調査に基づいた日本人 Wolfram 症候群患者の臨床的および遺伝的特徴の解明			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Wolfram syndrome in the Japanese population; molecular analysis of <i>WFS1</i> gene and characterization of clinical features			
(実態調査に基づいた日本人 Wolfram 症候群患者の臨床的および遺伝的特徴の解明)			
掲載雑誌名 PLOS ONE Vol. 9 Issue 9 e106906 (2014 年 9 月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>Wolfram 症候群 (WFS) は若年発症のインスリン依存性糖尿病と視神経萎縮を主徴とし、これに尿崩症や感音性難聴および多彩な精神神経症を合併する常染色体性劣性遺伝性疾患である。主要な原因遺伝子として <i>WFS1</i> 遺伝子が同定されているが、WFS の発症機構や病態は十分には解明されていない。加えて、希少疾患であるが故に、疾患実態も不明である。我々は、全国断面調査に基づき WFS の臨床的および遺伝的特徴の解明を目指した。そのために、30 歳未満発症のインスリン依存性糖尿病と両側視神経萎縮を最小診断基準とし、同意が得られた症例について詳細な臨床情報の収集と <i>WFS1</i> 遺伝子解析を行った。</p> <p>糖尿病と視神経萎縮を合併する症例が 101 例報告され、他の徴候を有する 67 例を解析対象とした。日本における有病率は 710,000 人に 1 人と推定された。30 家系 40 例について詳細な臨床情報の解析と <i>WFS1</i> 遺伝子解析を行った。糖尿病 (平均発症年齢 : 8.7 歳) を最も早く発症し、次いで視神経萎縮 (平均発症年齢 : 15.8 歳) を発症した。一方、6 例では視神経萎縮あるいは尿崩症が初発徴候であり、8 例においては糖尿病に続く徴候として尿崩症や難聴の発症が視神経萎縮に先行した。40 例中、27 例 (67.5%) に多彩な <i>WFS1</i> 遺伝子変異を同定した。糖尿病と視神経萎縮の発症年齢において、<i>WFS1</i> 遺伝子変異の有無による差を認めなかった。一方、<i>WFS1</i> 蛋白質の構造・機能が明らかに損なわれる変異を有する症例では、単一アミノ酸置換変異を有する症例に比べてより早期に糖尿病と視神経萎縮を発症した。これらの結果から、日本人 WFS において臨床的および遺伝的多様性があることが分り、疾患発症年齢においては <i>WFS1</i> 遺伝子型-表現型連関が示唆された。</p> <p>本研究は、日本における WFS の臨床的多様性と <i>WFS1</i> 遺伝子変異の関連を初めて明らかにしたものであり、学位論文として価値のあるものであると認められた。</p>			
備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。			