



Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases

Bo, Ryosuke

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2018-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7128号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007128>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases

日本人 TFP 欠損症患者 14 症例の臨床的分子学的検討
: 欧米人症例との比較

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
小児科学
(指導教員: 飯島一誠教授)

坊 亮輔

学位論文:

Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases.

筆頭著者: 坊亮輔

要旨)

ミトコンドリア三頭酵素(以下TFP)欠損症は100万人に1人とされる希少な先天代謝異常症である。TFPは*HADHA*遺伝子および*HADHB*遺伝子にコードされる、 α サブユニット、 β サブユニットから構成され、8量体としてミトコンドリア内膜に存在する。 α サブユニットはlong-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase(以下LCHAD)、long-chain enoyl-CoA hydratase(以下LCEH)とよばれる2つの酵素活性を有し、 β サブユニットはlong-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase(以下LCKT)活性を有する。*HADHA*あるいは*HADHB*遺伝子の異常がタンパク構造に重要な部位の変異の場合は、上記3つの酵素活性全てが低下し、complete TFP欠損症となる。また遺伝子変異が酵素活性のみに関与する部位である場合は、単独酵素の欠損症として発症し、isolated LCHAD欠損症、あるいはisolated LCKT欠損症となる。欧米ではisolated LCHAD欠損症においては高頻度変異(c.1528G>C)が報告されているため、多数の報告があるが、complete TFP欠損症に関しては非常に報告が少ない。日本では、complete TFP欠損症において症例報告や5例の症例経過をまとめた報告しかない。

complete TFP欠損症は発症時期、臨床症状により以下の3つの病型に分けられる。1)新生時期発症型、2)乳児期発症型、3)筋型である。また、complete TFP欠損症では他の脂肪酸代謝異常症は他の脂肪酸代謝異常症では認めにくい、網膜症やニューロパチーのような症状を呈し、本患者を妊娠した際に母親がHELLP症候群や急性妊娠脂肪肝を発症することが多いという独特な特徴が過去に報告されている。

我々は、欧米人TFP欠損症患者との臨床学的、遺伝学的違いを明らかにすることを目的に、日本人complete TFP欠損症患者の臨床学的、分子学的特徴を検討した。対象は、当院で診断した既報の9症例を含む14症例(13家系)である。新生児マスキリーニングによる発見例はなく、全例が臨床症状や生化学的所見からcomplete TFP欠損症を疑い、遺伝子検査あるいは酵素活性やウェスタンブロットを用いて確定診断した。

まず、臨床的特徴としては、日本人complete TFP欠損症患者では新生児期発症型が7例(50%)、筋型が5例(37%)と多く、乳児期発症型はわずか2例(14%)であった。新生時期発症型の7例中、6例は生後3ヶ月以内に死亡していた。また残りの1例に関しても、生後2日目に心肺停止で発見された。心肺蘇生が成功しているものの、新生時期発症型においてはその予後が極めて厳しいことがわかった。随伴症状に関しては、筋型5例のうち、4例に末梢神経障害を認め(うち2例は先天性シャルコーマリートゥース病と過去に診断されていた)、また4例に副甲状腺機能低下症を認めた。これらの特徴は他の多数の報告がある脂肪酸代謝異常症においては、ほとんど報告がなく、complete TFP欠損症の独特な臨床像といえる。また、網膜症は、本邦では認めなかった。また14例のうち3例の母親が罹患児を妊娠中にHELLP症候群や急性妊娠脂肪肝を認

め、isolated LCHAD欠損症と同様に周産期には嚴重な注意が必要であることがわかった。

分子学的特徴としては、日本人complete TFP欠損症患者14例中3例が*HADHA*遺伝子に、14例中10例が*HADHB*遺伝子に変異を認めた（うち1例は遺伝子変異を同定できず）。*HADHA*遺伝子に異常を認めた日本人症例の報告は過去になく、本研究が初めて報告する。*HADHA*遺伝子に異常を認めた症例は3例全てが新生時期発症型であったが、これらの原因としては、高頻度変異による影響ではなくスプライシングサイトの異常や、ナンセンス変異が*HADHB*より多かったためであると考えている。また*HADHB*遺伝子に変異が局在したが、こういった傾向は中国や韓国の過去の症例報告をみても、同様の傾向が認められ、欧米とは異なる東アジアcomplete TFP欠損症患者の特徴といえる。*HADHB*遺伝子内には明らかな日本人の高頻度変異と言える変異はなく、最も多いものでもc. 1331G>Aが3家系に見られたもののみである。本研究では*HADHA* : c. 361C>T, and *HADHA-HADHB*: g. 26233880_26248855delという2つのnovel mutationを同定した。g. 26233880_26248855delは*HADHA-HADHB*遺伝子にまたがる巨大な欠失であり、これまで両遺伝子にまたがる巨大欠失の報告はない。

本研究で我々は日本人complete TFP欠損症患者の分子学的、臨床的特徴を明らかにした。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2751 号	氏 名	坊 亮輔
論文題目 Title of Dissertation	日本人TFP欠損症患者14症例の臨床的分子学的検討 : 欧米人症例との比較 Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases		
審査委員 Examiner	主 査 小川 渉 Chief Examiner 副 査 西尾久英 Vice-examiner 副 査 中村 俊一 Vice-examiner		

(要旨は1, 0 0 0 字～2, 0 0 0 字程度)

ミトコンドリア三頭酵素 (以下TFP) 欠損症は数十万～百万人に1人とされる希少な先天性脂肪酸 β 酸化異常症 (以下 β 酸化異常症) である。TFPは α (TFP α)、および β -サブユニット (TFP β) からなるヘテロ8量体でミトコンドリア内膜に結合し、長鎖脂肪酸 β 酸化回路を触媒する。本研究は、14例の日本人TFP欠損症患者の臨床遺伝学的特徴を検討し、欧米の症例と比較したものである。

本研究の対象は、島根大学病院で診断した日本人TFP欠損症患者、既報の9症例を含む14症例 (13家系) である。新生児マススクリーニングによる発見例はなく、全例が発症後に診断された症例である。診断方法は臨床症状や生化学的所見からTFP欠損症が疑われ、遺伝子検査あるいは酵素活性やウエスタンブロットを用いて確定診断されたものである。

臨床的特徴として、日本人TFP欠損症患者では新生児期発症型が7例 (50%)、骨格筋型が5例 (37%) と多く、乳児期発症型は2例 (14%) であった。新生児期発症型の7例中6例は生後3ヶ月以内に死亡し、残りの1例に関しても、生後2日目に心肺停止で発見され以後厳しい状態が続いている。これに対し欧米の52例の報告では、新生児期発症型が12例 (23%)、乳児期発症型35例 (67%)、および骨格筋型が5例 (9%) であった。臨床病型の偏りに日本人と欧米人では差があることが分かった。随伴症状としては、骨格筋型5例のうち、4例に末梢神経障害を認め (うち2例は先天性シャルコーマリートゥース病と過去に診断されていた)、また4例に副甲状腺機能低下症を認めた。これらの特徴は欧米の症例でも報告されているが頻度は低い。また、本症の患児を妊娠中にHELLPまたはAFLPを発症した妊婦は、14例中3例 (21%) で、白人例の報告では52例中11例 (20%) であった。

分子遺伝学的特徴としては、日本人TFP欠損症患者14例のうちHADHB遺伝子の異常が10例に同定された。日本人症例ではこれまでHADHA遺伝子の変異による報告はなかったが、今回の検討ではHADHA遺伝子の異常により発症した3例が新たに報告された。また、HADHA : c. 361C>T, and HADHA-HADHB: g. 26233880_ 26248855delという2つの新規変異が同定された。g. 26233880_ 26248855delはHADHA-HADHB遺伝子にまたがる欠失であり、これまで両遺伝子にまたがる巨大欠失は報告されていない。欧米人に多いLCHAD欠損症のコモン変異 (c. 1528G>C) は日本人患者にはみられなかった。欧米人症例の報告ではHADHA遺伝子変異が52例中46例 (90%)、HADHB遺伝子変異が6例 (10%) であり、日本人のTFP欠損症とは分子学的特徴が異なることが明らかになった。また報告症例は少ないものの、中国、韓国の症例でもHADHB遺伝子異常の方が多く、東洋人と欧米人のTFP欠損症では分子レベルで異なることが予想される。

本研究は、TFP欠損症の臨床遺伝学的研究であり、従来ほとんど知られていなかった日本人と欧米人症例における変異の頻度や臨床的特徴の差異に関する初めての報告である。本研究はTFP欠損症の遺伝学的背景と臨床的特徴について新規かつ重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があるものと認める。