

審査の結果の要旨

氏名 藤澤まどか

本研究は非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)の日本における臨床的特徴および背景となる病因遺伝子の特徴を明らかにするため、奈良県立医科大学と東京大学附属病院で集積した aHUS コホートを対象とし、日本人の疫学を調査したものであり、下記の結果を得ている。

1. 奈良県立医科大学（1998年～2014年8月）と東京大学医学部附属病院（2014年9月～2016年9月）で症例の集積を行った。臨床的 aHUS 患者は 118 例であり、うち 65% は小児期（<18 歳）発症であり、64% は男性であった。臨床データの解析では、75% の症例が何らかのトリガーを契機に aHUS を発症しており、感染性胃腸炎（21%）や上気道感染（20%）の頻度が高かった。TMA の 3 徴のうち、急性腎障害は全例で、血小板減少(Plt <15×10⁴/ul)は 97% で認められたのに対し、貧血(Hb <10 g/dl)を呈さない症例は 25% 存在した。著明な血小板減少(Plt <3×10⁴/ul)は 42% の症例で認められた。尿所見が得られた症例のうち、多くが高度蛋白尿と血尿を呈していた。aHUS の凝固線溶系動態を調査し、FDP の増加(>10 mg/dl)は 72% の症例で認めたが、PT-INR 延長(>1.25)は 13%、Fibrinogen の軽度低下(100-150 mg/dl)は 8%、著明な低下(<100 mg/dl)は 2% の症例でのみ認められた。
2. 遺伝子解析は *CFH*、*CFI*、*MCP*、*C3*、*CFB*、*THBD* のエクソン領域を解析し、2 歳以下で発症した例は *DGKE* の解析も行った。抗 *CFH* 抗体の検出は ELISA 法にて行った。104 例の遺伝子解析では、本邦では白色人種に比べ *C3* 変異の割合は高く（31%）、*CFH* 変異の割合は低い（10%）ことが分かった。また *C3* 変異を有していた 32 例のうち、16 家系 24 例の患者で *C3 p.I1157T* 変異を有していた。*C3* や *MCP* 変異を有する症例の多くは小児期に aHUS を発症していたが、一方で *CFH* 変異の多くは成人期発症であった。また家族発症は *C3* と *MCP* 変異に多く見られた。血清 *C3* 値については原因因子による違いを認め、*C3* 及び *MCP* 変異の約半数と抗 *CFH* 抗体陽性例の 89% で低下を認めたが、単一データによる原因因子の推定は困難であった。本コホートでは、*CFI* や *CFB* 変異を有する症例は同定されなかった。
3. 治療の詳細および転帰、長期的予後についても質問票の回収にて調査を行った。治療詳細は 101 例で得られ、初回発作時、74 例の患者は血漿療法を施行され、うち 33 例でエクリズマブが併用されていた。再発後にエクリズマブ開始された例も含めると、使用中断された例は 13 例で、内 *C3 p.I1157T* 変異の 1 例で再発を認めた。また維持療法として継続使用されたのは 27 例で、内 *DGKE* 変異の 1 例で再発し、エクリズマブの投与期間の

短縮にて寛解を得られた。転機の判明した 104 例の症例において、急性期の死亡率は 3.5%、腎死率は 12.4%であり、中央値 2.5 年の追跡では、全死亡率は 5.3%、腎死率は 12%であった。腎死の割合に関しては *CFH* 変異や原因未同定例で有意に高かった。再発は *DGKE* 変異、*C3* 変異例の 77%、*MCP* 変異例の 50%、*CFH* 変異例の 38%でみられ、それ以外では再発は見られなかった。

4. 本コホートで有意に頻度の高かった *C3 p.I1157T* 変異の特徴を調べるため、その他の *C3* 変異を有する症例と臨床的特徴の比較を行った。*p.I1157T* 変異を有する症例では、有意に高い再発率を示したものの、多くは支持療法や血漿療法のみで寛解に至っており、予後が良好であるという特徴を認めた。

5. 抗 *CFH* 抗体陽性例の解析を 16 例で行った。発症年齢は二相性を示し、63%の症例が小児期に、38%は成人期に発症していた。抗 *CFH* 抗体陽性例に対する治療は、血漿交換及び自己抗体産生抑制のための免疫抑制療法の有効性が知られており、また近年では特に急性期におけるエクリズマブ使用の有効性の報告もされている。詳細な解析でもこれら 3 療法のいずれかが行われた例がほとんどであり、全例で血清学的寛解を得られた。さらには腎死に至った 2 例も 1 年後には腎代替療法からの離脱が可能であった。小児例はほぼ全例で腎機能の回復が得られる一方、成人例では全例で腎障害が残存した。再発は中央値 1.0 年の追跡において、全ての症例で認められていない。*CFHR1* の解析では、Western Blot 解析では 25%のみでしか *CFHR1* 欠損が認められず、また MLPA 解析及び whole genome による遺伝子学的解析においても確認が得られた。*CFHR1* 欠損の有無による臨床症状の違いは得られなかった。

以上、本研究は本邦最大、そしてアジアにおいても最大級のコホートにおいて aHUS の遺伝子背景及び臨床的特徴を明らかとした。本邦では諸外国とは異なる遺伝的背景を有することが示唆され、特に好発する *C3 p.I1157T* 変異は頻回な再発と関連しているが、他の *C3* 変異を有する症例に比べ予後が良好であることを明らかにした。加えて新たに、抗 *CFH* 抗体陽性例においても既報と比較して予後良好であり、更に因果関係は不明であるが、*CFHR1* 欠失の頻度が少ないことを明らかにした。また同時に、本邦での治療の実際、特に維持療法としてのエクリズマブの使用に関しても詳細に検討を行った。これらの結果が原因因子の特定の重要性を強調するとともに、今後の aHUS に対するテーラメイド医療の可能性を示唆する重要な知見となり、学位の授与に値するものと考えられる。