

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	吉田瑤子
A Novel Quantitative Hemolytic Assay Coupled with Restriction Fragment Length Polymorphisms Analysis Enabled Early Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Identified Unique Predisposing Mutations in Japan			
新規定量的溶血試験とRFLP解析による非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)患者の迅速診断法の確立と本邦に特有なaHUS原因遺伝子の同定			

【背景】溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を3徴候とする疾患である。非典型 HUS (aHUS) は補体活性化経路の1つである第二経路の制御異常により生じ、約60%の症例で第二経路に属する補体活性化の制御因子 (H因子やI因子、MCPなど) や活性化因子 (補体C3、B因子) の遺伝子異常が報告されている。aHUSでは早期の治療介入が腎機能の予後改善に有効であるとされる。しかし、従来用いられてきたaHUS診断法の多くは疾患候補因子の遺伝子解析であり、結果を得るまでに1, 2ヶ月を要していたことから、早期診断は困難であった。そこで本研究は、本邦 aHUS患者の早期診断法を樹立するとともに、病態解析を行うことで診断・治療の発展に寄与することを目的とした。

【方法】H因子の異常を簡便に検出できる定量的溶血試験、ならびに抗H因子抗体解析を樹立した。これらの手法を用いて45例のaHUS患者を解析し、さらに全症例で6つの疾患候補因子の遺伝子解析を実施した。

【結果・考察】H因子の活性を阻害するモノクローナル抗体の作成に成功し、これを用いて患者の解析結果 (溶血度) を定量的に算出することができる「定量的溶血試験」を樹立した。45例のaHUS患者の解析を行った結果、溶血試験において溶血度50%以上を示した症例は11例 (24%) であり、そのうち3例がH因子遺伝子異常を、5例が抗H因子抗体を有していた。以上の結果より、溶血試験において50%以上の溶血度を示すことがH因子関連の異常を疑う指標であることを証明した。溶血度が50%未満と軽度であった34例のうち、19例がC3異常を有していた。欧米におけるC3異常の頻度は5~10%であることから、本邦ではC3異常の頻度 (19/45、42%) が高い可能性が示唆された。興味深いことにC3変異を認めた19例中16例が同じp. I1157T変異を有しており、この変異保有者は関西地域に集積していた。本変異は溶血試験では同定できなかったことから、PCRと制限酵素処理により容易に変異を同定できるRFLP解析を確立した。我々の開発した溶血試験とRFLP解析によって、本邦aHUS患者の約60%は1週間程度で早期に診断することが可能となり、早期治療による予後の改善が期待される。