

甲 第 号

吉田瑶子 学位請求論文

# 審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲第	号	氏名	吉田瑤子
論文審査担当者	委員長		教授	伊藤 利洋
	委員		教授	緒方奈保子
	委員		教授	和中 明生
	(指導教員)			

### 主論文

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

(和訳)

新規定量的溶血試験と RFLP 解析の組み合わせによる本邦 aHUS 患者の迅速診断法の確立と本邦特有の aHUS 原因遺伝子の同定

Yoko Yoshida, Toshiyuki Miyata, Masanori Matsumoto, Hiroko Shirotani-Ikejima, Yumiko Uchida, Yoshifumi Ohyama, Tetsuro Kokubo, Yoshihiro Fujimura.

PLoS ONE

10 巻、e0124655

2015 年 5 月発行

## 論文審査の要旨

非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）は、補体活性化経路に属する因子の遺伝子異常により発症する。本研究は、本邦で初めて aHUS 患者の系統的な病態解析を実施した研究である。申請者は、患者解析の手法として蛋白質学的・遺伝学的解析システムの樹立を行い、集積した本邦 aHUS 患者 45 例について精査を実施した。蛋白質学的手法として、補体制御因子の異常を同定する溶血試験を樹立した。11 例（24%）の患者に溶血試験で異常を認め、3 例に補体制御因子である H 因子の異常を、5 例に抗 H 因子抗体を同定した。一方、溶血試験で異常を示さなかった 34 例中 19 例に補体成分 C3 の遺伝子異常を認め、本邦では C3 異常の頻度が高い可能性を示した。特に 19 例中 16 例が、1157 番目のイソロイシンがスレオニンに置換する変異（I1157T）を有しており、この変異は関西地域に多く見られた。I1157T 変異の検出には PCR と制限酵素処理を用いた RFLP 解析法を樹立した。これより、溶血試験と RFLP 解析の組み合わせにより本邦 aHUS 患者の約 60%（11+16/45）は早期に診断が可能であることを示した。本研究は本邦における aHUS 患者の診断・早期治療に寄与すると考えられ、有意義な研究と評価される。

## 参 考 論 文

1. Autoimmune-type atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab as a first-line therapy.

Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M.

Pediatr Int 57: 313-317, 2015

2. Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B.

Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, Hisano S, Yoshida Y, Fujimura Y, Miyata T, Nunoi H.

Nephrol Dial Transplant 30: 862-864, 2015

3. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in an infant leads to cessation of peritoneal dialysis and improvement of severe hypertension.

Ohta T, Urayama K, Tada Y, Furue T, Imai S, Matsubara K, Ono H, Sakano T, Jinno K, Yoshida Y, Miyata T, Fujimura Y.

Pediatr Nephrol 30: 603-608, 2015

4. Postoperative atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement c3 mutation.

Matsukuma E, Imamura A, Iwata Y, Takeuchi T, Yoshida Y, Fujimura Y, Fan X, Miyata T, Kuwahara T.

Case Rep Nephrol 2014: 784943, 2014

5. Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: Concentration of C3 p. I1157T mutation.

Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, Ito M, Amano K, Toyoda H, Komada Y, Ohishi K, Katayama N, Yoshida Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Ikejiri M, Wada H, Miyata T.

Int J Hematol 100: 437-442, 2014

6. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome.

Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y.

Mol Immunol 54: 238-246, 2013

7. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the joint committee of the Japanese society of nephrology and the Japan pediatric society.

Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S.

Clin Exp Nephrol 18: 4-9, 2014

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに本邦における非典型溶血性尿毒症症候群患者の診断・治療の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 27 年 7 月 14 日

学位審査委員長

免疫学

教授 伊藤 利洋

学位審査委員

視覚統合医学

教授 緒方奈保子

学位審査委員（指導教員）

分子機能形態学

教授 和中 明生