

博士論文概要

日本における嚢胞性線維症の臨床的特徴および *CFTR* バリエント

大学院医学系研究科 総合医学専攻 健康栄養医学

大学院生 小澤 祐加
指導教員 石黒 洋

【緒言】嚢胞性線維症 (Cystic fibrosis : CF) は *CFTR* を原因遺伝子とする常染色体劣性遺伝性疾患であり、腓外分泌不全や呼吸器症状を呈する予後不良の難病である。ヨーロッパ人種に多いが日本を含む東アジアでは稀な疾患であり、日本における頻度は出生約60万人に1人である。また、原因遺伝子の *CFTR* は多様性に富み2,000種類以上のバリエントが報告されており、人種や民族による違いが大きく、CFの原因となるバリエントは360種類と報告されている。本研究では、日本におけるCF患者の臨床的特徴および *CFTR* バリエントを解析した。

【方法】1994年から5年ごとに実施されていた全国疫学調査および2012年に始まったCF登録制度 (患者レジストリ、当研究室が事務局) により、CF患者130人の臨床データを得た。2007年以降は、当研究室において *CFTR* 遺伝子の全エクソンとその上下流およびプロモーター部 (~1,000 bp) のシーケンスと、Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) によるゲノムリアレンジメントの有無の解析を行った。腓外分泌不全については脂肪便の有無、2013年以降は便中腓エラスターゼにより判定している。

【結果】1994年以降130人のCF患者の臨床データが収集され、2020年7月時点では48名の患者がレジストリに登録されている。欧米で出生し日本に移住した7名を除

く123名 (男性60名、女性63名) の生存期間の中央値は23年 (男性24、女性20)、発症年齢は0から19歳 (中央値: 0.3、IQR: 0.0~3.2)、診断年齢は0から47.6歳 (中央値: 2.2、IQR: 0.4~10.4) であった。臨床症状については、呼吸器病変は108/123人 (87.8%)、腓外分泌不全は66.7% (76/114人)、胎便性イレウスは35.8% (44/123人)、胆汁うっ滞は13.8% (17/123人)、汗への塩分喪失による電解質異常は22.0% (27/123人)、CF関連糖尿病は7.0% (8/123人) にみられた。

確診例40名に *CFTR* 遺伝子解析を実施し、ヨーロッパ型病的バリエント (9種類) が18アレルに、日本/東アジア型の病的バリエント (18種類) が47アレルに検出された。エクソン16~17b にかけての欠損 (c.2908 + 1085_3367 + 260del7201) が日本/東アジア由来の20アレルに検出された。

【結論】日本のCF患者の半数は生後2年までに診断されており、欧米に比べて重症例が多く、予後はより不良である。臨床的特徴は欧米と類似しているが、胎便性イレウス、肝障害、電解質異常を伴うことが多い。日本/東アジア由来のCFアレルに検出される *CFTR* バリエントは極めて多様であり、そのスペクトルはヨーロッパ型のCFアレルとは異なっていた。