




報告番号

香大医博乙 第 296号

学位論文審査の結果の要旨

令和 3年 12月 15日

審査委員	主 査	金西賢治 
	副主査	門脇 則光 
	副主査	上田 夏生 
申請者	松永 圭司	
論文題目	Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan	
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 ・ <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)	

〔 要 旨 〕

背景：家族性高コレステロール血症（FH）は、出生時からの低比重リポタンパク質コレステロール（LDL-C）の上昇を特徴とし、200人から500人に1人の高い有病率の常染色体優勢遺伝性疾患である。早期に診断して加療を行うことで予後が改善することが知られているため、海外では遅くとも9歳～11歳でのFHのスクリーニングを行い早期診断を行うことが推奨されている。

一方で、小児のFHは成人のFHと異なり、早発性冠動脈疾患、黄色腫などの疾患に特徴的なコレステロール蓄積性の所見が乏しいため、その診断は容易ではない。海外においてはコレステロール蓄積性所見の乏しさを補うために、診断基準にFH病源性遺伝子変異の有無を加えることで対応しているが、本邦の小児FHの診断基準は簡便性・汎用性を重視し、LDL-C値と家族歴のみで診断する内容となっており、多くの小児FH患者が診断されていない可能性が以前より指摘されていた。これらの問題点を解決するために、小児FHユニバーサルスクリーニングのデータおよび、FH病源性遺伝子変異を含めた小児FH診断に関するデータの2つが本邦では強く求められている。

目的：本研究は、香川県小児生活習慣病予防健診と連携した小児FHユニバーサルスクリーニングで同定されたLDL-C値の高い小児におけるFH病源性遺伝子の有無を評価すること、および、FH病源性遺伝子で同定された小児FH患者と現行の小児FH診断基準（小児家族性高コレステロール血症診療ガイドンス2017：日本動脈硬化学会）の関係性について検討することを目的とする。方法：2018年から2019年にかけて、9歳または10歳の子供15,665人が、香川県小児生活習慣病予防健診で、LDL-C値の測定を含む脂質ユニバーサルスクリーニングを受けた。かかりつけ医で二次性の高LDL-C血症を除外した後、FHが疑われるLDL-C \geq 140mg/dLの67人の小児が、県内の4つの指定された病院でFH病源性遺伝子変異を検出するための遺伝子検査を受けた。FH病源性遺伝子変異の有無によってLDL-C値を比較するとともに、小児家族性高コレステロール血症診療ガイドンス2017でそれらの患者が診断基準をみたとどうかについて検討を行なった。

結果：15,665人の小児における140および180mg/dLのLDL-C値は、それぞれ96.3および99.7パーセンタイル値に対応した。遺伝子検査を受けた67人の小児のうち、41人がFH病源性遺伝子変異を有していた（LDL受容体変異 36名、プロタンパク質転換酵素サブチリシン・ケキシン9型変異 4名、アポリポタンパク質B変異 1名）。LDL-C値からFH病源性遺伝子変異の存在を予測するReceiver Operating Characteristic 曲線を作成したところ曲線下の領域は0.705であった。LDL-C \geq 250mg/dLのすべての小児にFH病源性遺伝子変異が見られた。遺伝子検査を受けた67人の小児と本邦の小児家族性高コレステロール血症診療ガイドランス2017との関係を検討したところ、小児家族性高コレステロール血症診療ガイドランス2017はFH病源性遺伝子の予測に関して、特異度77%であったが感度は32%であった。

結論：香川県小児生活習慣病予防健診と連携した小児FHユニバーサルスクリーニングと、かかりつけ医での二次性の高LDL-C血症の除外の組み合わせを通じて同定され紹介された小児のほぼ60%でFH病源性遺伝子変異が確認された。小児FHユニバーサルスクリーニングで同定されたLDL-C値の高い小児において、LDL-C値のみでのFH病源性遺伝子の有無を予測することは困難であった。小児家族性高コレステロール血症診療ガイドランス2017は、FH病源性遺伝子変異で診断された小児FHの診断において、特異度は高いものの感度は低く、多くのFH病源性遺伝子変異を有する小児を診断できていない可能性が示唆された。（1448字<1500字）

本研究に関する学位論文審査委員会は令和3年12月15日に行われた。本研究は小児家族性高コレステロール血症におけるユニバーサルスクリーニングに関して行政・大学・病院・医師会・学会などが協力して行った取り組みについて、その結果と有用性について報告したものであり、結果に対する十分な考察もなされている。また、本研究で得られた成果は、小児家族性高コレステロール血症ガイドラインに引用されて、エビデンスとしても採用が決定している点でも意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分に値するものと判断した。

審査においては

1. 遺伝子検査を受けた67人において、家族歴のある症例が少ない理由について（近藤）
2. 遺伝子変異の部位によって動脈硬化を含めた臨床像に差異はあるかどうかについて（近藤）
3. FHの診断感度をあげるためにはどのような取り組みが必要と考えられるかについて（近藤）
4. 論文のFigure 5における感度・特異度について（上田）
5. FHが疑われたが病源性遺伝子変異が認められなかった症例の原因についての考察（上田）
6. アミノ酸変異を伴わない変異が解析する遺伝子変異に含まれているかどうかについて（上田）
7. PCSK9変異の脂質に対する病原性・そのメカニズムとFHの関係について（上田）
8. 今回の結果と他の国での脂質プロファイルの分布に差異・考察について（上田）
9. 今回の論文の結果を踏まえて、FHを最も効率よく検出する方法・可能性について（門脇）
10. 海外の同様のスクリーニングの論文とは異なる、本研究から得られた新しい知見について（門脇）
11. 現行の診断基準と感度が低下する理由について考察（門脇）
12. FHの病源性遺伝子としてLDLR, PCSK9, APOBの3つの遺伝子を選んだ理由について（金西）
13. 小児に対して遺伝子検査を行う場合に配慮している点、その説明について（金西）
14. 遺伝子検査のターゲットとして頻度の高い3つに絞る方法と広げる方法の差・展望について（金西）
15. スクリーニングによってFHを早期診断し予後を改善するデータ、その至適年齢について（金西）
16. 胎児環境や環境因子がFH遺伝子・FHの表現系に与えている影響について（金西）
17. FH遺伝子変異が認められなかった場合の説明・フォローの方法について（上田）
18. 小児FHスクリーニングを行うための年齢として、小学校4年生以外の選択肢について（金西）

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に回答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis (2021): 62780. (Impact factors of year 2020: 4.928)		
(公表予定) 掲載年月	2021年 6月	出版社(等)名	Japan Atherosclerosis Society.

(備考) 要旨は、1,500字以内にまとめてください。