

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	神崎 理英子
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Genetic screening for malignant hyperthermia and comparison of clinical symptoms in Japan (日本における悪性高熱症の遺伝子スクリーニングと臨床症状の比較)			
論文審査担当者			
主査	教授	檜井孝夫	印
審査委員	教授	中野由紀子	
審査委員	講師	沖健司	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>悪性高熱症(malignant hyperthermia: MH)は、素因のある患者に揮発性麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬を投与することによって引き起こされる麻酔合併症である。</p> <p>全身麻酔 10,000～250,000 例に 1 例と発生頻度は稀であるが、発症すると、異常な体温上昇、頻脈・不整脈、筋強直、などの臨床症状が出現し、適切な治療がなされないと致命的となる。リアノジン受容体をコードする <i>RYR1</i> やジヒドロピリジン受容体の α サブユニットをコードする <i>CACNA1S</i> が MH の原因遺伝子として知られている。</p> <p>本研究では、次世代シーケンサーを用いて MH の原因遺伝子である <i>RYR1</i>、<i>CACNA1S</i> の variant をスクリーニングし、病原性や臨床症状との関連について評価した。</p> <p>1995 年から 2019 年に calcium-induced calcium release (CICR) 速度検査によって MH 素因ありと診断された 77 家系について、次世代シーケンサーを用いて、<i>RYR1</i> および <i>CACNA1S</i> の variant を調査した。次世代シーケンサーで認めた variant の中で、combined annotation dependent depletion (CADD) score ≥ 16、rare exome variant ensemble learner (REVEL) score > 0.5、MAF $< 0.1\%$ (gnomAD v2.1.1) の基準を満たした variant について Sanger 法で確認を行った。存在した variant について、EMHG scoring matrix で評価を行い、“Pathogenic” および “Likely pathogenic” に分類されたものを病原性がある variant とみなした。</p> <p>さらに、<i>RYR1</i> および <i>CACNA1S</i> に病原性がある variant をもつサンプルについて、臨床症状(最高体温、15 分間の体温上昇、CK、clinical grading scale (CGS)) を比較した。</p> <p>77 家系において、病原性がある variant を <i>RYR1</i> に認めた家系は 34 家系 (44.2%、<i>RYR1</i> 群)、<i>CACNA1S</i> に認めた家系は 6 家系 (7.8%、<i>CACNA1S</i> 群)、どちらにも認めなかった家系は 37 家系 (48.1%、Unknown 群) であった。Mann-Whitney U test を用いて、<i>RYR1</i> 群と <i>CACNA1S</i> 群の臨床症状を比較したところ、CGS には有意差を認めなかった ($p=0.1140$) が、最高体温 ($p=0.0003$)、15 分間の体温上昇 ($p=0.0239$)、CK ($p=0.0098$) で有意差があり、<i>RYR1</i> 群で <i>CACNA1S</i> 群よりも強い MH 症状を認めた。</p> <p>MH 素因者において <i>CACNA1S</i> が原因遺伝子である割合は、過去の欧米の研究報告では 1% 程度であったが、本研究では 7.8% と高かった。日本では、<i>CACNA1S</i> が原因で発症した MH の割合が欧米より高い可能性が示唆された。ま</p>			

た、臨床症状の重症度や CICR 速度が *RYR1* 群で高かったのは、骨格筋細胞内のカルシウムレベルの調節には、ジヒドロピリジン受容体よりもリアノジン受容体により直接的に作用しているためと考えられた。*RYR1* に原因遺伝子をもつ MH と *CACNA1S* に原因遺伝子をもつ MH では、臨床症状が異なる可能性があるとし唆された。

以上の結果から、本論文は日本において、欧米より MH の原因遺伝子として *CACNA1S* の割合が高い可能性があり、また、*RYR1* を原因遺伝子としてもつ患者の方が *CACNA1S* を原因遺伝子として持つ患者よりも MH の症状が重症となる可能性を示した。この成果は、将来的に遺伝子診断により、より安全な麻酔を行うことに寄与する。

よって審査委員会委員全員は、本論文が神崎理英子に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。