

氏 名（国 籍）	ソ フ ロ ノ バ ビ ク ト リ ア Sofronova Viktoriia （ ロ シ ア ）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 740 号
学位授与日付	令和 6 年 3 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Hematopoietic Disorders, Renal Impairment and Growth in Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome
審 査 委 員	教授 松田 純子 教授 樋田 一徳 教授 中野 貴司

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

本学位論文は希少難病であるムコ多糖症プラス症候群（Mucopolysaccharidosis Plus Syndrome ; MPSPS）の臨床像を患者 17 症例の診療録の後方視的解析により明らかにしたものである。MPSPS はグリコサミノグリカンの分解に寄与するリソソーム酵素の遺伝学的欠損を原因とするムコ多糖症（MPS）に類似した症状に加え、貧血や血小板減少、蛋白尿といったプラス症状を認めることが特徴で、その原因遺伝子は 2017 年に小胞輸送複合体である HOPS および CORVET の構成成分である *VPS33A* であることが報告された。申請者らは MPSPS 患者 17 症例について、血液および尿の一般臨床検査データ、身体計測値、剖検 5 症例の骨髄および腎臓組織のヘマトキシリン・エオジン染色標本の病理組織所見を集計し解析した。その結果、生後 6 か月頃から貧血や血小板減少を特徴とする造血障害と、蛋白尿を特徴とする腎機能障害を認め、進行性であることを見出した。成長に関しては、出生時の身長及び体重には明らかな異常を認めず、生後 6 か月頃から成長障害が明らかになることを見出した。剖検 5 症例の病理学的解析からは、骨髄が低形成であること、腎糸球体の足細胞に泡沫状の封入体を認めることを見出した。MPSPS は現在までに世界で 21 症例しか報告がなく、MPSPS 患者の大部分は、申請者の出身地であるロシア・サハ共和国（ヤクーツク地方）に集積しており、5 症例の剖検症例を含む 17 症例の MPSPS の臨床像を解析した本論文は、希少難病の病態を解明するうえで一定の知見を公表するものであると言える。本論文が掲載された *International Journal of Molecular Sciences* (出版社 MDPI) のインパクトファクターは 5.6 とされており、本学大学院の学位授与の特例に関する内規の要件を満たす。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会において、申請者は、学位論文の内容を学術的背景や既報の論文を踏まえ、適切に設定時間内に発表した。審査員から、まず、MPSPS の有病率やロシア・サハ共和国（ヤクーツク地方）に患者が集積している理由について質問がなされ、超稀少疾患であること、創始者効果と推定されることが的確に説明された。次いで、剖検症例の組織所見に対して、①造血障害が造血幹細胞全体ではなく赤血球系および血小板系のみに認められ、白血球系に認められない理由等について、②腎糸球体足細胞の泡沫状封入体が蛋白尿を引き起こすメカニズムに関連して、スリット膜の観察所見や、尿細管障害を示唆する病理変化を裏付ける 82 ミ

クログロブリンなどの臨床検査データ等について質問がなされ、電子顕微鏡による解析が実施されておらず、詳細な観察が困難であること、ヤクーツク地方の医療事情により、臨床検査ができる項目が限られていること等が説明された。造血機能障害や腎機能障害が MPSPS に特徴的な症状であることは既に複数の論文で報告されているとの指摘に対しては、本論文では、既報の 13 症例に 4 症例が加わり 17 症例である点と、成長障害の存在を明らかにしえた点に新規性があるとの説明がなされた。最後に、現在進行中の研究結果として言及のあった *Vps33a* 変異マウスの胎生致死の表現型に対して質問がなされ、ホモ接合体の胎仔は胎生早期から野生型マウスに比して小さく、胎齢 14 日前後で致死であることが追加説明された。以上の発表および質疑応答から、審査員合議の結果、申請者は、研究内容を理解して成果をまとめ、その意義や限界、課題、将来的な展望について論述できる能力を有しており、最終試験に合格し、学位授与に値すると判断した。今後は、申請者の中間発表時の内容であった分子レベルでの VPS33A の機能解析研究を進め、MPSPS の病態メカニズムに迫る成果を上げる事を期待する。