

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「*ACE* 遺伝子の Deletion 多型は造血幹細胞移植後の
非感染性肺合併症発症の危険因子である。」

学位申請者 宮本 光毅

本論文は、移植レシピエントのアンジオテンシン変換酵素（ACE）遺伝子多型が造血幹細胞移植後の非感染性肺合併症発症の危険因子となることを示した論文である。

本研究は 2004 年 9 月から 2012 年 2 月までに東海大学医学部付属病院血液腫瘍内科にて血液疾患治療のために造血幹細胞移植を施行した連続症例 149 例を対象とした後方視的コホート研究である。非感染性肺合併症の診断とその病型は複数の血液内科医および呼吸器内科医により判定され、原疾患、移植法およびその前処置、移植前後の呼吸機能の変化に加えて、肺線維症の危険因子として報告がある *ACE* 遺伝子欠失（D）／挿入（I）多型、血清 ACE 濃度などとの関連が検討された。その結果、非感染性肺合併症は 18 例（12%）で発症したと判定され、1）*ACE* 遺伝子の D 型ホモ接合体（D/D）、2）末梢血幹細胞移植、3）術後 3 ヶ月後の 1 秒率低下、が非感染性肺合併症の発症と関連することが示された。さらに *ACE* 遺伝子の D 型ホモ接合体症例が非感染性肺合併症発症の危険因子であることは、時間事象解析、多変量解析でも確認された。この結果は申請者が属する研究グループが同胞間移植での非感染性肺合併症発症と *ACE* 遺伝子多型との関連を示した 2005 年の先行研究を、非血縁移植症例を含む異なるコホートで検証した臨床的に意義のある結果である。また、造血幹細胞移植後の非感染性肺合併症の新たな発症メカニズムを示唆しており、博士論文に十分値するものと考えられる。

今回の論文内容に関して、以下の質問を行った。

1. 移植後非感染性肺合併症の診断基準および病理学的所見
2. 移植後早期に発症する特発性肺炎症候群と後期発症肺合併症、あるいは閉塞性細気管支炎症候群と間質性肺炎をまとめて解析することの妥当性
3. 移植法による非感染性肺合併症発症率の違い、特に臍帯血幹細胞移植で発症例がなかった理由
4. 移植片対宿主病（GVHD）と非感染性肺合併症発症との関連
5. *ACE* 遺伝子多型の特徴
6. *ACE* 遺伝子と連鎖不平衡にある遺伝子あるいはそれ以外の遺伝子が原因遺伝子である可能性
7. 発症前の血清 ACE 濃度が肺合併症発症例と非発症例とで差異が見られなかった理由
8. 発症後の血清 ACE 濃度、あるいは他の血清マーカーの発症予測あるいは重症度判定因子としての有用性
9. 移植前に *ACE* 遺伝子の D 型ホモ接合体症例であると判明した場合の肺合併症予防手段
10. 移植後非感染性肺合併症の発症メカニズムを明らかにするために今後行うべき研究

これらの質問および指摘事項に対して、申請者は自らの実験結果と所属研究室における先行研究の成果、文献的考察も含めて的確な説明を行い、今回用いた方法の限界と今後行うべき研究の必要性、また臨床応用への展望についても冷静に分析し、答弁を行った。血液内科学、移植学および関連医学領域に関する幅広い知識とそれに基づいた考察力が備わっていることが伺え、今後の研究の発展が期待される。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。
したがって、申請者 宮本 光毅 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（医学）	浅野	浩一郎	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	稲垣	豊	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	安藤	潔	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（畜産学）	椎名	隆	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（薬学）	穂積	勝人	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）