



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	造血細胞移植後の合併症を予測するバイオマーカーに関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	寺下, 友佳代
Description	配架番号 : 2542
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14077号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78027
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yukayo_Terashita_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 寺下 友佳代

	主査	教授	橋野	聡
審査担当者	副査	教授	豊嶋	崇徳
	副査	教授	佐藤	典宏
	副査	教授	近藤	亨

学 位 論 文 題 名

造血細胞移植後の合併症を予測するバイオマーカーに関する研究

(Study on predictive biomarkers for complications
after hematopoietic stem cell transplantation)

造血細胞移植は小児領域において血液疾患、悪性固形腫瘍、原発性免疫不全症などの多岐にわたる疾患に対して広く普及している治療法であるが、移植後 100 日以内の早期合併症は移植関連死亡の主な原因となっており、その対策は治療成績向上に極めて重要である。また、化学療法または造血細胞移植を受けた患者において色素沈着等の皮膚の反応は頻度の高い副作用症状の一つである。本論文はメラニンの一つであるフェオメラニンの前駆物質である 5S-システイニルドーパ（5SCD）に着目し、血清 5SCD と生着前症候群やウイルス再活性化、急性移植片対宿主病（GVHD）などの移植関連合併症との関連性を検討した初めての報告である。

審査にあたり、副査の豊嶋教授より、①記載されている血清 5SCD 値の正常範囲は小児にもあてはまるのか、②サンプルサイズが小さく、雑多な集団のためデータにバラつきが多く、考察が過度に断定的で結論が飛躍しすぎているのではないか、例えば自家移植と同種移植に差が出ていないのに免疫学的機序でまとめている、③バイオマーカーとしての有意性を示すためには **validation cohort** が必要であるが本研究にはない、④移植後 1 年以上かけて色素沈着がみられることもあり更に長期の観察が必要ではないか、⑤GVHD の病理でメラノサイト活性化からメラニン失調する経時的な流れを仮説に加えるべきではないか、と指摘や質問があった。それに対して申請者は、①正常範囲として記載している値は成人であり、小児の正常値は明らかになっておらず、その旨を追加記載する、②③④については指摘通りであり、考察の **limitation** に記載し結論を断定しない、⑤仮説に新たに記載する、と回答した。

続いて副査の佐藤教授より、①メラニンの活性経路のなかで免疫学的機序でどこが活性化されるのか、②メラニンは皮膚で産生されるのか、③色素沈着の機序はメラニンの合成亢進か基底膜破壊のどちらと考えているのか、④ウイルス再活性化の単変量解析でまだ感染や免疫反応が行っていない時期の **day0** の値になぜ免疫学的機序が原因との考察をするのか、**day10** 以降の様々な反応が出てくる時期はむしろ値は低くなりデータに信用性がなく偶然有意差が出ているようにみえ考察に無理があるのではないか、と指摘と質問があった。申請者は、①合成亢進の場合は上流であるチロシンもしくはフェオメラニン経路に必要なシステインかと推測した。しかし色素沈着は本来、黒色メラニンではユーメラニンに

大きく影響されているためユーメラニンの前駆物質を測定すればユーメラニンとフェオメラニンの双方とも合成が亢進していることが分かるが測定できなかった、②メラニンは皮膚のメラノサイトで産生され一部血中に漏出して肝臓で代謝されることが分かっている、③④は指摘通りであり、考察と **limitation** に加える、と回答した。

副査の近藤教授より、①**5SCD** の疾患関連のデータは他にあるのか、②*in vitro* で **5SCD** と抗ガン剤の関連性を示した報告はあるのか、③移植関連合併症の時期をみると **5SCD** はバイオマーカーといえるのか、④**TNF α** などのサイトカインは測定したのか、と質問があった。申請者は、①**5SCD** は悪性黒色腫の病勢バイオマーカーであり、また色素沈着がみられる血液透析患者でも上昇することが明らかとなっている、②*in vitro* での既報はなかった、③合併症の前に上昇していたため予測のバイオマーカーとして可能性があるとした、④サイトカインは測定しなかった、と回答した。

最後に主査の橋野教授より、①**5SCD** は人種によって違いがあるのか、②実際の色素沈着の程度と **5SCD** の値は相関していたか、**5SCD** は実際にバイオマーカーとして使用できる印象があるか、③**sIL-2R** や **CRP** との相関はあるのか、について質問があった。申請者は、①フェオメラニンとユーメラニンの比率で皮膚色が決定することが分かっているため、人種差はあると思われるが、実際に測定した値は分かっていない、②相関していない印象であった、③**CRP** とは相関しておらず、**sIL-2R** は測定しなかった、と回答した。

この論文は、血清 **5SCD** 値が移植関連合併症を予測するバイオマーカーとなる可能性を見出した点において高く評価され、今後症例数増加や長期観察も視野に入れ、実臨床への応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。