



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	肺静脈の連結不良を伴う肺毛細管形成異常の遺伝的多様性に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	池田, 雅彦
Description	配架番号 : 2572
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14169号
Issue Date	2020-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78910
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Masahiko_Ikeda_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 池田雅彦

主査	教授	今野 哲
審査担当者	副査	教授 安斉俊久
	副査	教授 南須原康行
	副査	教授 本間明宏

学 位 論 文 題 名

肺静脈の連結不良を伴う肺毛細管形成異常の遺伝的多様性に関する研究
(Studies on Genetic Lesions associated with Alveolar Capillary Dysplasia with
Misalignment of Pulmonary Veins in Japanese Infants)

申請者は、日本における ACD/MPV の遺伝子異常の内訳を明らかにし、遺伝子検査の有用性を示した。

審査にあたり、まず副査の安西俊久教授より、周産期センターに紹介があった症例を対象としているが全国で他に病理診断症例はあるか、という質問が出された。申請者は、重篤な新生児は地域の基幹病院に搬送されることや本疾患の診断について学会で周知を行なっていることからほぼ全体を網羅できていると考えられる、と回答した。続いて、*FOXF1* は肺以外の複数臓器に症状が現れるのが妥当だが、肺外合併症が少なかったことやその機序についてどう考えるか、との質問が出された。申請者は、本研究では病理学的診断例のみに対象を限定しており選択バイアスの可能性がある、と回答した。また、肺外合併症が少ないことの機序については不明であるが、海外の報告でも約 1 割では肺外合併症が見られず、何らかの形で臓器ごとの発現量の違いが生まれるためと考えられ検討課題の一つである、と回答した。

次に副査の本間明宏教授より、この疾患の全国の年間の発症数について質問がだされた。申請者は、7 年間の研究期間で約 20 例の遺伝子診断例があり、今後病理学的未診断例も含めて検討し発症数を明らかにしたい、と回答した。また、学位論文の書式について、表の誤植と一人称表記に統一するよう指摘があり、申請者はこれを修正すると答えた。続いてこの研究結果の今後の発展と臨床利用についての質問が出された。申請者は、多くが致死性であるが肺移植に至る生存例を挙げ、急性期の肺生検の代用として遺伝子検診断が可能であれば治療方針決定の一助となる、と

回答した。

次に副査の南須原康行教授より、家族発症例の仕組みについての質問が出された。申請者は、末梢血の MLPA のコピー数が 0.7 であり、MLPA 法は定量的な検査ではないものの、家族発症の形式と併せて欠失している細胞が末梢血に約 3 割混ざっているという推定をし、併せて性線モザイクの存在により家族発症となったと推定して、と回答した。また、新生児期に移植をするわけではないため、早期に遺伝子診断を行う臨床的意義がどうか、という質問が出された。申請者は、典型例では治療に反応せず早期に死亡するが、治療の対象となりうる軽症例でこそ、診断に必要な時間的余裕が生まれる旨を回答した。軽症例といえ、肺血管拡張薬を要し、感冒罹患時に ECMO を要する程度の肺高血圧の増悪を反復することから遺伝子検査により診断を明らかにし、移植を待機するという治療選択を検討することは意義のあることである、と回答した。

最後に主査の今野哲教授より、肺野の病態について質問が出された。申請者は、病理所見を含め肺胞蛋白症は呈さず、発生段階からの肺血管の配列異常と肺胞低形成に伴う重症肺高血圧症が本態であると回答した。続いて FOXF1 は具体的にどのような働きをしている遺伝子か、と質問された。申請者は、転写因子であり種々の臓器に発現すること、ノックアウトマウスや罹患児から、発現が低下することで発生異常を呈することが知られているが関与している遺伝子が多く具体的な機序については不明であると回答した。肺血管に関しては FOXF1 下流に VEGF などの血管新生系に関わる遺伝子もあり、配列異常に関与している可能性はある、と回答した。最後に、病理学的検査で確定診断がなされるなか、遺伝子診断の意義や実際に遺伝子異常があった際の判断、について質問が出された。申請者は、遺伝子診断で病理学的検査が困難な生存例の治療方針決定に寄与でき、本研究ではその遺伝子検査の信頼性を明らかにすることが目的でありそれを示すことができた、と回答した。続いて、この疾患以外で FOXF1 異常が見られる例があるか、という質問が出された。申請者は、一般集団には見られない遺伝子異常であり、症状と併せて原因たる遺伝子異常と判断できると回答した。一方で、家族発症例の親のように変異や欠失を持ちながら無症状である例があり、父親性インプリンティングを主体とした遺伝様式が推定されているが、メチル化の違いによる複雑な調節を受け発現量に変化することが想定されており、一元的な説明は未だ明らかではない、という旨を回答した。

この論文は、日本における ACD/MPV の遺伝子異常が海外の報告同様の頻度であること、約 9 割で遺伝子診断が可能であることを示した。病理学的検査が困難な症例について遺伝子検査が治療方針決定の一助となることを示した点が高く評価される。今後は病理学的検査未施行例について検討し、本邦での ACD/MPV の発症頻度や病態を明らかにすることが期待される。

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取得単位なども併せ、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。