



Title	原因不明の乳児重症肺高血圧症における肺静脈の連結不良を伴う肺毛細管形成異常の割合に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	恩田, 哲雄
Description	配架番号 : 2601
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14484号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81888
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Tetsuo_Onda_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 恩田哲雄

	主査	教授	今野	哲
審査担当者	副査	准教授	中丸	裕爾
	副査	教授	南須原	康行

学 位 論 文 題 名

原因不明の乳児重症肺高血圧症における
肺静脈の連結不良を伴う肺毛細管形成異常の割合に関する研究
(Studies on the Ratio of Alveolar Capillary Dysplasia with Misalignment of Pulmonary Veins
in Infants with Unexplained Severe Pulmonary Hypertension)

この論文は、原因不明の乳児重症肺高血圧症における ACDMPV の割合を遺伝子検査を用いて明らかにし、日本における ACDMPV の罹患率を推定することを目的とした論文である。

審査にあたり、まず副査の中丸准教授より、遺伝子異常を認めた場合全て病気としていいのか、偽陽性の可能性はないのかと質問があった。申請者は本遺伝子検査で変異が見つかった症例について病理検査での追試は行っておらず今後肺移植を行った場合に病理検査を確認できる可能性はある。現状では、一般集団での変異を有している割合 (MAF) が非常に低いことより病原性の可能性が非常に高いと考えている、と回答した。次に、フェノタイプ(特に生存期間)とジェノタイプの関連はどのくらいわかっているのかと質問があった。申請者は、生存期間とジェノタイプの関連は明らかではないが、海外の報告で肺移植まで行った長期生存 6 例の報告では肺外合併症の割合が低く、また別の報告では MLPA 法で *FOXF1* の下流の *FOXC2* や *FOXL1* までの広範囲の欠失例では消化管や心臓の先天異常が多いという報告があり、広範囲の CNVs を有する症例では予後が悪い可能性がある、と回答した。最後に、ACDMPV の CNVs を有する欠失例では long-ノンコーディング RNA の欠失を全症例で認めるのならその部分のみの解析を行えば十分ではないのかと質問があった。申請者は、現在かずさ研究所と共同でこの部分にプライマーを置き deep-intron 解析を追加することでスクリーニングとして利用できないか試みているが、ACDMPV 例ではこの部分の欠失を有する症例が多いが全例ではなく、このエンハンサー領域の CNVs を有さない症例もあり、本研究の研究期間以降の症例ではあるが我々の解析でも *FOXF1* とその下流の欠失を有するがこのエンハンサー領域の欠失を有さない ACDMPV 症例を経験している、と回答した。

副査の南須原教授からは、胎児エコーで疑わしい所見があった場合に出生前診断は可能かと質問があった。申請者は肺の病変については胎児期のエコー検査では特異的なものではなく気付くことは困難である、また合併奇形についても心疾患や消化器疾患、泌尿器疾患と多種多様にわたっておりこちらも特異的なものはないため、胎児のスクリーニングエコー検査で本疾患を疑うこと

は困難であると回答した。一方で、常染色体優性遺伝形式とされているが、稀ではあるが同胞発症例もあるため、出生前診断の適応にはなりうると思う、ただしこの場合父も同様の変異を有しており、おそらくインプリンティングによるものと推測されているが、変異をもつ＝発症ではないため、検査結果の解釈には慎重が必要であると回答した。次に、肺静脈の伴走と肺高血圧の関連についてはどの様に分かっているのかと質問があった。申請者は、不正配列は非常に特徴的な病理所見であるが、肺高血圧と関連しているのはおそらく他の所見、特に肺動脈の所見(内膜の肥厚や、血管数の減少、細い肺小動脈)などであると考えられている、と回答した。次に、不正配列は全肺野にわたって認めるものなのか、と質問があった。申請者は、ACDMPV の中でもいわゆる軽症の方の病理検査では、不正配列も含め病変が肺全体ではなくまだらに存在している、と回答した。最後に、長期予後は肺移植しなければ全例すぐに亡くなってしまうのか、と質問があった。申請者は、当院で遺伝子検査を行った症例でも、6 歳まで生存し肺移植を行い現在も生存している例があり、海外の報告では2 歳ぐらいまでに肺移植を行い15 歳以降まで生存している報告もあると回答した。最後に、肺移植後の予後を決めるのは合併症なのか、と質問があった。申請者は、合併症の種類や重症度に加え、新生児期から肺移植を行うまでの経過(低酸素血症の程度など)が大きく影響を及ぼすと考えられる、と回答した。

主査の今野教授からは、エコーとカテーテルの検査結果の乖離については問題にならないのか、と質問があった。申請者は、出生直後の新生児では動脈管及び卵円孔が開存していることにより、小児や大人と比べPH の評価が容易である、と回答した。次に、肺の病理所見は診断医によって一致率が低いことがあるが本疾患についてはどうか、と質問があった。申請者は、肺病理の所見についてはこれまで変遷を経てきたが、2005 年に Sen らの提唱した診断基準によって現在は統一されていると回答した。次に、病理で本疾患の所見では無いのに同じ遺伝子異常が出てくるとは無いのか、と質問があった。申請者は、先行研究において病理学的検査がなされて ACDMPV の所見を認めなかった7 症例に対して遺伝子検査を行ったところ変異は確認されなかった、と回答した。次に、本疾患は臨床症状が非常に多種多様であるが、それらの違いは遺伝子検査や病理検査の結果で説明できるのかと質問があった。申請者は、本研究の結果ではこれまでの報告同様 genotype-phenotype の関連については明らかにできていないと回答した。さらに、診断だけでなくさらにその先の予後予測など臨床的に役立つ情報提供が可能か、と質問があった。申請者は、現時点では診断を付け ACDMPV の一般的な情報提供ができるところまでで、その先の個別的な遺伝子検査結果の利用については今後の課題であると回答した。

この論文は、これまで不明瞭であった本邦における ACDMPV の罹患率の推定を初めて行い、遺伝子検査の有用性を明らかにした点において高く評価され、今後は、日本における ACDMPV の臨床的、遺伝学的特徴や、genotype-phenotype interaction を見出し重症度診断や予後予測に役立て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者と判定した。