


論文審査の結果の要旨


博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	Lalit Kumar Das
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 Fc-Gamma Receptor 3A Polymorphism Predicts the Incidence of Urinary Tract Infection in Kidney-Transplant Recipients (Fcγ 受容体 3A の遺伝子多型により腎移植後の尿路感染症を予測できる)			
論文審査担当者			
主 査	教授	大毛 宏喜	
審査委員	教授	松原 昭郎	
審査委員	教授	志馬 伸朗	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>腎移植後の感染症において最も頻度が高い尿路感染症は、患者の QOL 低下を招くだけでなく移植腎生着率や生存率を低下させる危険性があるため、克服すべき重要な課題の一つである。腎移植後の感染防御機構は、免疫抑制療法によって獲得免疫が非特異的に抑制されるため、自然免疫が重要な役割を担う。自然免疫の防御機構に関わる補体関連細胞傷害(CDC)や抗体関連細胞傷害(ADCC)に関係する C1qA および Fcγ 受容体(FcγR)の遺伝子には、一塩基多型 (single-nucleotide polymorphism; SNP) が存在する。C1QA [276A/G]では抗原抗体複合体に対する結合能、FCGR2A [131 H/R]では CRP に対する結合能、FCGR3A [158 F/V]では IgG1 および IgG3 の Fc 部分に対する結合能に変化が生じることが報告されている。著者等はこれらの SNP が腎移植術後早期の感染症発症に如何に影響しうるか検討した。2006 年から 2016 年までに施行した腎移植レシピエント 81 例を対象とし、患者の末梢血単核球から genomic DNA を抽出し、C1QA [276 A/G]、FCGR2A [131 H/R]および FCGR3A [158 F/V]の SNP を PCR-RFLP を用いて同定した。はじめに、腎移植術後 1 カ月以内に発症した尿路感染 (urinary tract infection; UTI) 発症に関連する因子の検討を行った。術前背景因子および上記 SNP と術後 1 カ月以内の UTI 発症について単変量解析で解析したところ、性別が女性であることと FCGR3A の SNP が[158 F/F or F/V]である群において UTI 発症率が有意に高値であった。腎移植術後の UTI 発症に関する因子として報告されているレシピエント年齢、血液型不適合移植、移植前透析の有無およびドナー年齢と UTI 発症率に明らかな相関を認めなかった。FCGR2A および C1QA の SNP と UTI 発症率にも明らかな相関を認めなかった。そのほかの感染症である真菌感染症、サイトメガロウイルス感染の発症と上記 SNP との相関も認めなかった。多変量解析では、女性および FCGR3A いずれも UTI 発症と相関を認めた。FcγRIIIa と FcγRIIIa は表出細胞が異なっており、結合する IgG の subclass も異なるため、FCGR2A と FCGR3A の SNP を組み合わせることで、UTI 発症率が階層化されるか検討したところ、FCGR2A[131 H/H] および FCGR3A [158 F/F or F/V]の患者は、FCGR2A [131 H/R or R/R] および FCGR3A [158 V/V]の患者と比較して UTI の発症率が有意に高かった。FCGR3A の影響を詳細に検討するため、FCGR3A 以外の腎移植術後の感染症に影響しうる 5 因子 (レシピエント年齢、性別、血液型不適合移植、移植前透析の有無およびドナー年齢) を propensity score を用いて 1 対 1 で matching させ、26 名ずつの集団で</p>			

*FCGR3A*と移植後感染症発症の関連を検討したところ、[158 F/F or F/V]群は[158 V/V]群に比べ UTI の発症率が有意に高かったが、真菌感染症やサイトメガロウイルス感染の発症率に関しては[158 F/F or F/V]群と[158 V/V]群の間に有意差は認めなかった。移植後の T 細胞応答をリンパ球混合試験で解析した結果、[158 F/F or F/V]群と[158 V/V]群の間に有意差は認めず、移植後の腎機能および抗体関連型拒絶反応の指標となる移植後新規抗ドナーHLA 抗体産生率に関しても[158 F/F or F/V]群と[158 V/V]群の間に有意差は認めなかった。

以上の結果から、本論文は腎移植後の UTI の発症リスクはレシピエントの Fc γ 受容体の一塩基多型の組み合わせにより層別化が可能となるため、移植前の Fc γ 受容体の一塩基多型の同定は、腎移植後の抗菌薬の使用に関して有用な情報となることを示した点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が Lalit Kumar Das に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	Lalit Kumar Das
学位授与の条件	学位規則第4条第①、2項該当		
論文題目 Fc-Gamma Receptor 3A Polymorphism Predicts the Incidence of Urinary Tract Infection in Kidney-Transplant Recipients (Fcγ受容体3Aの遺伝子多型により腎移植後の尿路感染症を予測できる)			
最終試験担当者			
主査	教授	大毛 宏喜	
審査委員	教授	松原 昭郎	
審査委員	教授	志馬 伸朗	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成29年5月8日の第69回広島大学研究科発表会（医学）及び平成29年4月26日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 尿路感染症の定義 2 尿路感染症のリスクファクター 3 膀胱あるいは尿管カテーテルの挿入期間と尿路感染症発症の関連 4 <i>FCGR2A</i> と <i>FCGR3A</i>-SNP の尿路感染症に対するインパクトの相違 5 <i>FCGR3A</i>-SNP 情報の臨床応用 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			