

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	渡部 雅子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 C-C motif chemokine ligand 15 may be a useful biomarker for predicting the prognosis of patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (慢性過敏性肺炎の患者において、CCL15 は予後予測バイオマーカーになり得る)			
論文審査担当者			
主 査	教授	志馬 伸朗	印
審査委員	教授	岡田 守人	
審査委員	准教授	横崎 典哉	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>本論文は慢性過敏性肺炎(Chronic hypersensitivity pneumonitis: CHP)患者において CCL15 が予後予測バイオマーカーになり得るかどうかを、免疫組織学的検討ならびに Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) を用いた検討を行った研究である。</p> <p>CHP 患者の診断については、51 例中 48 例で組織学的診断がなされており、うち 19 例は胸腔鏡下肺切除術にて切除した肺組織が用いられた。免疫組織学的検討からは、CHP 患者の肺組織では形質細胞やマクロファージに CCL15 の発現が認められることがわかった。肺泡マクロファージにおける CCL15 の発現は過去に報告がなく、本研究による新知見と考えられる。</p> <p>ELISA はサンドイッチ法を用いて行われた。血清 CCL15 値は CHP 患者にて有意に上昇していたが、トリヤカビ抗原などへの特異的抗体価を含む CHP に関連する背景因子との間に相関はなかった。CHP 患者の 5 年生存率の検証では気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage Fluid: BALF) 中の CCL15 値をアルブミン (Alb) 値で除した CCL/Alb の高い群の予後が有意に悪く、COX 比例ハザード解析でも BALF CCL15/Alb が高いことが独立した予後不良因子であることが判明した。これらの結果から、BALF CCL15/Alb の高値が CHP の予後予測バイオマーカーになりえることが示唆された。</p> <p>CCL15 は肺に特異的ではなく全身の細胞や組織で産生されることから、BALF CCL15 が肺局所のみならず全身性に産生された CCL15 レベルも反映している可能性がある。そこで著者らは肺局所に由来する CCL15 を近似的に評価する目的で、BALF 中の CCL15 値を肺で産生されない蛋白であるアルブミンの値で除するという手法を用いた。同様の目的で本手法を用いた研究は過去に複数報告されている。結果、BALF CCL15 自体は肺機能や予後と相関しないが、BALF CCL15/Alb が肺機能や BALF 中のリンパ球数、予後と有意に相関することが示され、肺局所の CCL15 産生が CHP の病態生理に関与することが示唆された。</p> <p>本研究では Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) を比較対象疾患としているが、IPF 患者において BALF CCL15/Alb は肺機能とに相関は認めず、予後とも相関しないことが示された。この点は IPF と CHP の病態生理上の差異を考察しうる興味深い結果であると考えられる。</p> <p>BAL は侵襲的な手技であり、CHP を疑う全症例への実施は困難である。ただ、CHP の確定診断後に予後予測バイオマーカーとしての BALF CCL15/Alb を測定することは、患者の生活に影響するため困難を伴うことが多い抗原回避のための転居や転職を積極的に推し進める判断基準となりうる可能性がある。この点において、本研究結果は臨床的にも意義があるものと考えられた。</p> <p>以上の結果から、本論文は CHP 患者において BAL 中の CCL15/Alb を測定することが予後予測に寄与するとともに臨床的にも有意義であることを明らかにした。よって審査委員会委員全員は、本論文が 渡部 雅子 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。</p>			