

氏名	田中 真
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5864 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Donor-derived cell-free DNA is associated with acute rejection and decreased oxygenation in primary graft dysfunction after living donor-lobar lung transplantation (ドナー由来遊離DNAは生体肺移植後の急性拒絶反応とグラフと機能不全における低酸素化と関連している)
論文審査委員	教授 松川昭博 教授 岩崎達雄 准教授 吉村禎造

学位論文内容の要旨

肺移植後急性拒絶反応の標準的な診断法は気管支鏡下肺生検である。しかしながら出血など合併症を招く危険性があり日本においてほとんど施行されていない。それゆえ臨床肺移植における急性拒絶反応の診断は、臨床症状・血液検査・画像診断などから総合的に行われるが苦慮することが多い。近年のゲノム解析技術の進歩により他の臓器移植において、拒絶反応により移植臓器が障害されることで血中の移植臓器由来遊離 DNA が上昇し、これが新たなバイオマーカーになる可能性があると報告されている。今回我々はこの遊離 DNA が肺移植後の拒絶反応の診断に利用できるのではないかと考え、臨床肺移植例の後ろ向き解析を行った。生体肺移植 15 例(術後急性拒絶 4 例, 肺炎 5 例, 合併症なし 6 例)の術後 14 日間の血液サンプルを使用した。血中遊離 DNA の内、移植肺由来遊離 DNA の占める割合を digital droplet PCR を用いて測定した。拒絶群(12.0%)では肺炎群(4.2%)と合併症なし群(1.1%)と比較し拒絶反応と診断された際に有意に移植肺由来遊離 DNA が上昇していることが確認された($p=0.0001$)。血中遊離 DNA は急性拒絶反応の新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

肺移植後急性拒絶反応の標準的な診断法は気管支鏡下肺生検であるが、合併症の危険性から本邦では殆ど施行されていない。急性拒絶の診断は、臨床症状、血液検査、画像診断などから総合的に行われているが、判断に苦慮することも多い。そこで、申請者は血中の移植臓器由来遊離 DNA に着目し、遊離 DNA の上昇が肺移植後の拒絶反応の新たなバイオマーカーになる可能性を検討した。岡山大学での生体肺移植 15 例(術後急性拒絶 4 例, 肺炎 5 例, 合併症なし 6 例)の術後血液サンプルでの後ろ向き検討の結果、拒絶群では肺炎群や合併症なし群と比較して有意に移植肺由来遊離 DNA が上昇していることを明らかにした。移植症状の出現と血中の移植肺由来遊離 DNA の上昇が一致していることも示した。前向き検討の必要性はあるものの、移植片由来遊離 DNA が肺移植後の拒絶反応の新たなバイオマーカーになる可能性を示した点は評価できる。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。