

### 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 成 田 敦

論 文 題 目

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia

(小児再生不良性貧血における微小PNHクローンとリンパ球テロメア長による免疫抑制療法予後予測モデル)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

清井 仁 

委員

名古屋大学教授

中村 宗男 


委員

名古屋大学教授

門松 健治 

指導教授

名古屋大学教授

小島 啓二 

## 論文審査の結果の要旨





今回、小児の再生不良性貧血において最大規模の症例を後方視的に解析し、診断時の微小PNH血球およびリンパ球のテロメア長がISTの予後予測因子になることを示した。さらに、両者を組み合わせて反応良好群と反応不良群の2群に分類することで、より鋭敏にISTの予後を予測できることを明らかにした。特に、診断時の微小PNH血球が陰性かつテロメア長が短縮している反応不良群の患者ではISTの反応率が19%と低率であった。本研究において得られた知見は再生不良性貧血の新たな治療アルゴリズムの構築に貢献するものである。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ROC曲線を用いて微小PNH陽性細胞の閾値を設定したところ、赤血球は0.010%、好中球は0.005%と非常に低い閾値であった。一般的に、FCM法による測定は、機器の感度や蛍光補正といった設定に測定者の主観が入りやすく、また解析対象とする細胞集団を決めるゲーティングにおいても主観が入りやすい特性がある。しかしながら、これまでの他施設からの報告でも微小PNH血球の有無がISTの予後を予測することが確認されている。さらに今回、多数の症例を対象にして同様の結果が示された。
2. 既報では骨髄不全症患者の2~5%程度が先天性角化不全症を背景に有しているとされている。今回、テロメア長が健常人と比べて-2.5SDであった8例については、ターゲットシーケンスを用いて先天性角化不全症の関連原因遺伝子を検索したが、変異を有する症例は認められなかった。
3. 再生不良性貧血においてPNH陽性血球、テロメア長短縮が認められることは以前より知られているが、詳細な機序については明らかになっていない。再生不良性貧血の病態には免疫学的機序による幹細胞の障害が考えられており、PNH陽性細胞が自己免疫から回避して生存する優位説が提唱されている。また、造血障害のストレスから二次的にテロメア長が短縮すると推察されている。
4. ISTの代わりに非血縁ドナーからの骨髄移植を第一選択とする前方視的試験が想定されるが、ドナー検索に半年程度を要することから、緊急性を要する患者についてはこれまで通りISTを実施せざるを得ない。近年、再生不良性貧血に対する臍帯血移植やHLA半合致血縁からの骨髄移植において良好な成績が報告されており、これらが確立したのになれば、本試験の結果に基づいた前方視的試験の実施について検討したい。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	成田 敦
試験担当者	主査 清井 仁  中野 務  門田 健  指導教授 小 島 啓 二 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. FCM法によるPNH陽性細胞測定について</li> <li>2. テロメア長短縮患者における先天性角化不全症の有病率について</li> <li>3. PNH血球陽性、テロメア長短縮がISTの予後予測因子となる機構について</li> <li>4. PNH/テロメア長によるリスク分類を用いた前方視的試験の実施について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				