

氏 名	千 田 礼 子
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 4 8 2 号
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成27年2月13日
論 文 題 目	特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症の新規原因遺伝子と予後 規定因子の同定
審査担当専門委員	(主査) 杏 林 大 学 教 授 吉 野 秀 朗 東 京 大 学 教 授 飯 野 正 光 浜 松 医 科 大 学 教 授 梶 村 春 彦

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、小児期に発症した肺動脈性肺高血圧症(PAH)における新規の疾患原因遺伝子を同定し、その機能解析を行い、PAHの発生機序を解明し、原因遺伝子変異と臨床像との関係を明らかにし、また、予後予測に有用なバイオマーカーを同定し、PAHの早期発見・治療・予後の改善をめざすことを目的に計画され実行された。

具体的には、①BMPR1B 遺伝子変異の機能解析、②NOTCH3 遺伝子変異の機能解析、③小児期発症の PAH における遺伝子変異とその臨床像と予後、④バイオマーカーの同定が行われた。その結果、PAH の原因遺伝子候補として BMPR1B 遺伝子変異が同定された。この変異は、BMP シグナリングを亢進させて PAH の病態に関与している可能性が示唆された。NOTCH3 遺伝子変異は、細胞増殖能と細胞生存性を亢進させ、肺動脈平滑筋細胞の増殖に関与している可能性が示唆された。小児期発症の PAH における遺伝子変異とその臨床像を検討した結果、BMPR2 遺伝子変異および ALK1 遺伝子変異を持つ症例は予後不良であった。NT-proBNP と sST2 の同時測定が小児期発症の PAH の重症度とその予後を予測する有用なバイオマーカーになり得ることが示された。

本研究の成果は、発症機序不明で難治性の特発性/遺伝性肺高血圧症の病態解明と治療に寄与することが期待される。よって、本論文の学術的価値は高く、博士（医学）として合格と判定した。