

|         |                                                                                                                                                                                                          |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名     | 富岡 泰章                                                                                                                                                                                                    |
| 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 6914 号                                                                                                                                                                                              |
| 学位授与の日付 | 2023 年 9 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<br>(学位規則第 4 条第 1 項該当)                                                                                                                                                                 |
| 学位論文題目  | Identification of genetic loci associated with renal dysfunction after lung transplantation using an ethnic-specific single-nucleotide polymorphism array<br>(日本人特有の SNP アレイを用いた肺移植後の腎機能障害と関連する遺伝子多型の同定) |
| 論文審査委員  | 教授 和田 淳      教授 富樫庸介      准教授 江口 潤                                                                                                                                                                       |

#### 学位論文内容の要旨

肺移植後の腎機能障害は、死亡率上昇に関連する慢性期合併症である。日本人特有の SNP アレイを用いて、肺移植後の腎機能障害と一塩基多型(SNP)の関連を調査した。まず、レシピエント 34 人の適格サンプルで SNP アレイを用いて遺伝子型を決定した。腎臓関連 SNP126 個の変異対立遺伝子のホモ接合体およびヘテロ接合体の有無で 2 群に分け、SNP 毎に腎機能検査を比較し、候補 SNP を同定した。次に、候補 SNP とレシピエント 99 人の肺移植後 10 年までの推定糸球体濾過量(eGFR)の経時的変化との関連を調べた。 $\Delta$ eGFR は、術後と術前の eGFR 値の差と定義した。8 つの SNP が候補 SNP として同定された。これら 8 つの候補 SNP の検証的解析を行い、rs10277115、rs4690095、rs792064 の 3 つの SNP が  $\Delta$ eGFR の有意な変化と関連していた。これらの SNPs に基づき、肺移植後の腎機能障害発症のハイリスク患者を移植前に特定することは、個別化医療に貢献する可能性がある。

#### 論文審査結果の要旨

肺移植後の腎機能低下は、死亡率上昇と関連する重要な慢性期合併症である。しかしその遺伝的背景は明確ではない。本研究では一塩基多型(SNP)と、肺移植後腎機能低下との関連を調査した。

レシピエント 34 例で、日本人特有の SNP アレイであるジャポニカアレイ NEO を用いて腎臓関連 SNP を検討して、8 個の SNP が同定された。さらにレシピエント 99 例を対象に、TaqMan ジェノタイピングアッセイを用いて検討したところ、3 個の SNP と肺移植 10 年までの eGFR の変化量 ( $\Delta$ eGFR) が関連していた。

委員より腎機能低下に関連する臨床的な因子について質問があった。本研究者は、カルシニューリン阻害薬の内服が最も影響しており、今後薬剤代謝関連 SNP も含めた解析が課題であると回答した。

本研究は、肺移植後の腎機能低下の遺伝素因について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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