

## 【別紙 2】

### 審査の結果の要旨

氏名 安樂 真樹

本研究は、肺移植術後の重篤な合併症である **primary graft dysfunction (PGD)** の発症原因として、摘出前ドナー肺の遺伝子発現パターンが関与しているとの仮説に立って **cDNA** マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 肺移植後に重度の **PGD** を生じたドナー肺の組織サンプル (10 症例) と、移植術後に **PGD** を起さず予後良好であったドナー肺サンプル (16 症例) を **cDNA** マイクロアレイチップで比較し、18,746 遺伝子が少なくとも 80% の検体で解析可能な発現蛍光強度として検出された。
2. 解析可能な 18,746 遺伝子のうち、**PGD** 群で有意に高発現している遺伝子群を明らかにした。**Weighted paired t-test** ( $p < .001$ ) を用いることで、計 16 遺伝子が予後良好群より **PGD** 群で有意に高発現しており、**Paired t-test** では 24 遺伝子が有意差をもって **PGD** 群で高発現していることが示された。これらの遺伝子選択に当たっては両群の原疾患、年齢、性別、移植術式 (両側肺もしくは片肺移植の別) をマッチさせることでレシピエント因子が解析に与える影響を最小限に抑えている。また標準的なドナー関連のリスク因子の比較では、**PGD** 群と予後良好群の間で有意な差を認めなかった。
3. **Weighted paired t-test** と **Paired t-test** の 2 種類の解析で得られた遺伝子のうち、いずれの解析でも **PGD** 群で高発現していた 8 遺伝子を明らかにした。8 遺伝子は以下であった：**Zinc finger protein 395 (ZNF395)**; **Microcephaly, autosomal recessive 1 (MCPH1)**; **Male sterility domain containing 2 (MLSTD2)**; **Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2)**; **ATPase, Class VI, type 11B (ATP11B)**; **Egl nine homolog 1 (EGLN1)**; **Synaptonemal complex protein 2 (SYCP2)**; **COMM domain containing 6 (COMMD6)**。
4. これら 8 遺伝子を **Quantitative Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)** で解析したところ、そのうち 4 遺伝子のみが **RT-PCR** でも有意に **PGD** 群で高発現していることが確かめられた。4 遺伝子は以下であった：**ATP11B**, **FGFR2**, **EGLN1**, **MCPH1**。
5. 上記 4 遺伝子をターゲットに、独立したドナー肺組織 (81 症例) を用いて遺伝子群の **hierarchical clustering algorithm** による解析を行ったところ、これら 4 遺伝子の発現プロファイルは大きく 2 つにクラスター化された。

6. 上記5でクラスター化された2つの症例群を生存曲線で比較解析すると、予後において有意に差を認めた。

以上より、摘出前のドナー肺組織の特定の遺伝子発現パターンが、肺移植術後 PGD 発症の予測因子に成り得ることを本研究で明らかにした。将来的に移植前に迅速なドナー肺組織を用いた遺伝子発現解析を導入することで術後予後予測に寄与することが期待され、学位の授与に値するものと考えられる。