

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲第1254号	氏名	井出裕一郎
論文審査担当者	主査 栗田浩 副査 花岡正幸・上原剛・井上克枝		

小児がん患者の診療において輸血は重要な支持療法の1つであるが、アレルギー性輸血副反応 (Allergic transfusion reaction, ATR) や発熱性非溶血性輸血副反応 (Febrile non-hemolytic transfusion reaction, FNHTR) などの副反応の発生が問題となる。これらの発症機序は未解明な点が多いが、近年、様々な疾患の発症や薬剤の感受性等に関連する一塩基多型 (Single nucleotide polymorphisms, SNPs) が研究され、アレルギー性疾患の発症に関与する SNPs も数多く報告されている。そこで本研究では、アレルギー性疾患に関与する SNPs と輸血副反応との関連性に着目し、SNPs が輸血副反応発症の予測因子となりうるかを検討した。

2003年4月から2020年3月までの期間中に、長野県立こども病院血液腫瘍科において赤血球製剤、血小板製剤のいずれかが複数回輸血された20歳未満の患者(0歳から19.2歳(中央値4.2歳)、男女比は男児133:女児86)を対象に後方視的解析を実施した。解析対象症例において発生した全てのATRとFNHTRを確認するとともに、アレルギー疾患の発症に関連する22種類のSNPsについてジェノタイピングを行った。得られた結果に対し、フィッシャーの正確確率検定より輸血副反応発症との関連性について検討を行った。

その結果、井出は次の結論を得た。

- 219例のうち副反応が認められたのは105例で、内訳はATRが71例、FNHTRが19例、ATRとFNHTRの双方を発症したのが15例であった。また、ATR発症71例のうち、発熱を伴うATRが10例で認められた。
- 上記3つの群それぞれについて、非発症例との比較を行った結果、以下のSNPにおいて関連性が認められた。
 - ATR発症群: rs6473223 (Odds比: 2.281, 95%CI: 1.018-5.111, P値: 0.044)、
 - FNHTR発症群: rs10893845 (Odds比: 3.767, 95%CI: 1.701-8.339, P値: 0.001)、
 - 発熱を伴うATR発症群: rs10893845 (Odds比: 5.500, 95%CI: 1.140-26.533, P値: 0.023)

ATR発症においてリスクSNPとなったrs6473223の近傍には免疫関連遺伝子である*ZBTB10*と*TPD52*が存在する。rs6473223がそれら遺伝子の調節機構に何らかの影響を与えることでATRの発症に関与していることが推察される。一方、FNHTRおよび発熱を伴うATRにおいてリスクSNPとなったrs10893845は*ETS1*の近傍に座位する。*ETS1*はTh2サイトカインの調節因子で、形質細胞からの抗体産生亢進や好酸球等の活性化をもたらすアレルギー性疾患の発症に関与している。これまでFNHTRとATRは異なる機序で発症していると考えられてきたが、FNHTRにはATRと共通する発症機序も存在しており、患者のアレルギー体質にも関連性があり得ることが示された。よって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

