

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
<p>論 文 題 目</p> <p style="text-align: center;">Relationship between allergic sensitization-associated single-nucleotide polymorphisms and allergic transfusion reactions and febrile non-hemolytic transfusion reactions in pediatric cases (小児患者における ATR および FNHTR とアレルギー関連 SNPs との関係)</p> <p>【背景と目的】小児がん患者の診療において輸血療法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) などの輸血副反応の発生が問題となる。特に ATR は血小板輸血に伴って発症することが多く、洗浄血小板を用いることによって予防可能であることから、血液製剤中の血漿成分が発症に深く関与していると考えられる。一方、FNHTR では血液製剤に含まれる抗 HLA 抗体などの同種抗体や白血球や血小板から放出される生理活性物質が発症に関与していると考えられている。しかし、ATR や FNHTR の発症機序はまだ不明な点が多く、またドナーや製剤に由来する因子の他に、患者に由来する因子も存在することが報告されている。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) のが研究され、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検討することとした。</p> <p>【対象および方法】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プングを行った。SNPs の検出には、リアルタイム PCR 法を応用した SNP 解析、アリル特異的 PCR、制限酵素による断片長の違いを利用した解析法 (RFLP-PCR) を用いた。得られた結果に対しては、フィッシャーの正確確率検定により輸血副反応発症との関連性について検討を行った。</p> <p>【結果】対象患者 219 例の年齢は 0 歳から 19.2 歳 (中央値 4.2 歳)、男女比は男児 133 : 女児 86 であった。219 例のうち輸血副反応が認められたのは 105 例で、内訳は ATR 発症が 71 例、FNHTR 発症が 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、ATR においては rs6473223 (Odds 比 : 2.281, 95%CI : 1.018-5.111, P 値 : 0.044)、FNHTR では rs10893845 (Odds 比 : 3.767, 95%CI : 1.701-8.339, P 値 : 0.001)、また発熱を伴う ATR 発症群においても rs10893845 (Odds 比 : 5.500, 95%CI : 1.140-26.533, P 値 : 0.023) の SNPs において関連性が認められた。</p> <p>【考察】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 遺伝子と TPD52 遺伝子が存在する。rs6473223 はそれら遺伝子の調節機構に何らかの影響を与えることによって 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 遺伝子の近傍に座位する。ETS1 遺伝子は Th2 サイトカインの調節因子として知られ、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。本研究結果からアレルギー関連 SNPs が輸血副反応発症の予測因子になりうること、輸血副反応の発症機序の更なる解明の手段になり得る可能性が示された。</p>	

