



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1666号
学位記番号	第1183号
氏名	川瀬 恒哉
授与年月日	平成 31年 3月 25日
学位論文の題名	<p>Single nucleotide polymorphisms in AGTR1, TFAP2B, and TRAF1 are not associated with the incidence of patent ductus arteriosus in Japanese preterm infants.</p> <p>(AGTR1, TFAP2B, TRAF1 の一塩基多型は日本人早産児の動脈管開存症の発症には関与しない)</p> <p>Pediatrics International. Vol.58 : P.461-466, 2016</p>
論文審査担当者	<p>主査： 三島 晃</p> <p>副査： 杉浦 真弓, 齋藤 伸治</p>

論文内容の要旨

【背景】動脈管開存症 (patent ductus arteriosus; PDA) は早産児の重大な合併症の一つであり、心不全や肺出血、壊死性腸炎、脳室内出血などの原因となる。早産児PDAの内科的治療法としてインドメタシンなどのプロスタグランジン合成阻害剤の投与が行われているが、効果を認める症例は限定的であり、血小板減少、腎機能低下などの重大な副作用が生じることも少なくない。内科的治療が無効もしくは困難な場合には外科的閉鎖術が選択されるが、気胸、出血、反回神経麻痺などの術後合併症が存在する。早産児PDAの発症や重症度には個人差が存在するため、そのリスクを予め予測できれば不要な治療を避け、効率的な治療選択が可能となる。現在さまざまな疾患において、その発症リスクや薬剤感受性の個人差が一塩基多型(single nucleotide polymorphisms: SNP)に由来していることが知られている。これまでに海外からの複数の研究でangiotensin II receptor, type 1 (*AGTR1*)、transcription factor AP-2 beta (*TFAP2B*)、tumor necrosis factor receptor-associated factor 1 (*TRAF1*)遺伝子におけるいくつかのSNPが早産児PDAの発症と関連することが報告されている。この研究の目的は日本人の早産児PDAの発症とこれらのSNPとの関連を調べることである。

【方法】2011年9月から2015年3月までに豊橋市民病院と名古屋市立大学病院の新生児集中治療室に入院した在胎32週未満の早産児を対象とした。両病院で早産児PDAに対する治療プロトコルは以下の通り統一した。1)超低出生体重児(出生体重1000g未満)の場合、生後24時間以内にインドメタシン0.1mg/kgの予防投与(単回)を行う。2)対象の早産児には日齢0より動脈管の閉鎖が確認できるまで超音波検査を連日行うとともに、症候化PDAの兆候(心雑音、肺出血、心拡大など)の有無を確認する。3)症候化PDAの治療はインドメタシン0.1-0.2mg/kgを24時間間隔で投与し、閉鎖が確認されるまで反復する。4)インドメタシン治療が無効、もしくは副作用により困難の場合、外科的閉鎖術を行う。両親から文書での同意のもと患児の濾紙血を採取した。濾紙血からDNAを抽出し、TaqMan SNP genotyping assaysを用いて過去に早産児PDAの発症と関連が報告されている5つのSNP(*AGTR1*のrs5186, *TFAP2B*のrs987237, rs6930924, *TRAF1*のrs1056567, rs10985070)について解析した。

【結果】両親から同意が得られた患者は107人であった。これらをPDA群(インドメタシン治療投与もしくは外科的閉鎖術を行った症例)とNon-PDA群(動脈管が自然閉鎖もしくはインドメタシン予防投与で閉鎖した症例)との2群に分類した。PDA群は46例、Non-PDA群は61例であった。PDA群ではNon-PDA群に比し、有意に在胎週数が早く、出生体重が小さかった。解析した5つのSNPについて遺伝子型分布、アレル頻度ともに両群間で差はなかった。

【考察】Angiotensin IIは血管収縮作用をもち、動脈管においても機能的閉鎖をもたらす要因の一つとして考えられ、その受容体は*AGTR1*によりコードされている。また*TFAP2B*、*TRAF1*は動脈管の解剖学的閉鎖機序である血管リモデリングに関与していると考えられている。これらの遺伝子のSNPが早産児PDAの発症と関連があると報告されているが、本研究ではその関連は認められなかった。その原因として、各SNPのマイナーアレル頻度が人種によって異なること、SNPが疾患に与える影響が人種によって異なること、本研究のサンプルサイズが小さいことなどが挙げられる。TaqMan SNP genotyping assaysを用いたSNP解析は短時間で結果が得られるため、将来的に早産児PDAの発症やその重症度と関連する

SNP が同定されれば、臨床応用可能な手法と考えられる。

【結語】解析した 5 つの SNP について日本人の早産児 PDA の発症との関連は認められなかった。これらの SNP は日本人における早産児 PDA の発症に対して臨床的に重要な素因にはならないと考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景】動脈管開存症 (patent ductus arteriosus; PDA) は早産児の重大な合併症の一つである。早産児PDAの発症や重症度には個人差が存在するため、そのリスクを予め予測できれば不要な治療を避け、効率的な治療選択が可能となる。現在さまざまな疾患において、その発症リスクや薬剤感受性の個人差が一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms: SNP) に由来していることが知られている。これまでに海外からの複数の研究でangiotensin II receptor, type 1 (*AGTR1*)、transcription factor AP-2 beta (*TFAP2B*)、tumor necrosis factor receptor-associated factor 1 (*TRAF1*) 遺伝子におけるいくつかのSNPが早産児PDAの発症と関連することが報告されている。この研究の目的は日本人の早産児PDAの発症とこれらのSNPとの関連を調べることである。

【方法】2011年9月から2015年3月までに豊橋市民病院と名古屋市立大学病院の新生児集中治療室に入院した在胎32週未満の早産児を対象とした。両親から文書での同意のもと患児の濾紙血を採取した。濾紙血からDNAを抽出し、TaqMan SNP genotyping assaysを用いて過去に早産児PDAの発症と関連が報告されている5つのSNP (*AGTR1* の rs5186, *TFAP2B* の rs987237, rs6930924, *TRAF1* の rs1056567, rs10985070) について解析した。

【結果】対象患者は107人であった。これらをPDA群 (インドメタシン治療投与もしくは外科的閉鎖術を行った症例) と Non-PDA群 (動脈管が自然閉鎖もしくはインドメタシン予防投与で閉鎖した症例) との2群に分類した。PDA群は46例、Non-PDA群は61例であった。解析した5つのSNPについて遺伝子型分布、アレル頻度ともに両群間で差はなかった。

【考察】Angiotensin IIは血管収縮作用をもち、動脈管においても機能的閉鎖をもたらす要因の一つとして考えられ、その受容体は*AGTR1*によりコードされている。*TFAP2B*、*TRAF1*は動脈管の解剖学的閉鎖機序である血管リモデリングに関与していると考えられている。これらの遺伝子のSNPが早産児PDAの発症と関連があると報告されているが、本研究ではその関連は認められなかった。その原因として、各SNPのマイナーアレル頻度が人種によって異なること、SNPが疾患に与える影響が人種によって異なること、本研究のサンプルサイズが小さいことが挙げられる。

【結語】解析した5つのSNPについて日本人の早産児PDAの発症との関連は認められなかった。これらのSNPは日本人における早産児PDAの発症に対して臨床的に重要な素因にはならないと考えられた。

【審査の内容】約20分間のプレゼンテーションの後に、主査の三島から、在胎週数と動脈管血管壁の構造などについて7項目、第一副査の杉浦教授から、統計遺伝学的な内容を中心に10項目の質問がされた。齋藤教授からは専門分野として、新生児医療での個別化医療・再生医療の現状などに関する3項目の質問がなされた。いずれの質問も概ね満足のいく回答が得られ、学位論文の主旨を十分に理解していると判断した。本研究は、過去に早産児の動脈管開存症に関連があると報告された一塩基多型について日本人ではその関連が認められないことを示し、早産児の動脈管開存症の機序と治療の研究において今後の発展と方向性を明らかにした。以上をもって、本論文の著者には博士 (医学) の称号と与えるに相応しいと判断した。

論文審査担当者 主査 三島 晃

副査 杉浦 真弓、齋藤 伸治