

襲的に CLD の重症度を評価でき、酸素療法を実施していくうえでの指針となることが期待できる。

RAS は両群ともに経時的に有意に上昇を認め、週数がすすむにつれて徐々に 2 群間の差は小さくなり、38 週以降では有意差を認めなくなった。このように経時的に上昇を認めたことは、和田らの報告と一致し、早産児における呼吸機能の成熟、特に CLD 児における呼吸機能の回復を反映した結果と考えられた。96%TIME24H が CLD の有無に関わらず経時的に上昇したことは、RAS と同じく呼吸機能の成熟や回復を反映した結果と考えられた。2 群間に有意差を認めたことは 96%TIME が CLD 群の酸素化能、即ち重症度を反映した結果と考えられた。また、2 群間で RAS の有意差がなくなった以降も 96%TIME において有意差を認め続けたことは、96%TIME の方が呼吸機能のより鋭敏な指標になりうることを示唆した。すなわち、漫然と SpO<sub>2</sub> を見ているだけでは、非 CLD 児と同様の値を示し、あたかも呼吸機能に問題がないように見える CLD 児の、潜在的な酸素需要の存在を明らかにしうるものと考えられた。RAS の値から酸素需要がないと判断される CLD 児であっても、96%TIME24H が低値であれば、それを非 CLD 児と同様に保つべく酸素投与をおこなうことを検討する余地があると思われた。96%TIME1H は 96%TIME24H と比較して、2 群間の有意差を認める週が少なく、週ごとの変動が大きかった。これは測定時間が短くなるにつれて哺乳や保清等の児に対する処置による SpO<sub>2</sub> の変動をより大きく受けたためと考えられた。測定時間が長くなるほど、数字は安定する傾向があった。

本邦において極低出生体重児はおよそ 0.8% の割合で出生する。これらの 3 歳時での発達において、CLD 児は脳性麻痺、視力障害、聴力障害の児が多く、発達評価でも異常を示す児が多いといわれている。なかでも精神発達遅滞に関して非 CLD 児にはおよそ 14%、CLD 児にはおよそ 25% に認めており、CLD 児の方が発達遅滞を認める割合が高い。発達後は新生児医療の重要なアウトカムであり、その改善は重要である。今回の検討で、CLD 群に比べ非 CLD 群の 96%TIME が有意差をもって高値であることが判明した。今後 CLD 群に酸素投与を行い、その 96%TIME を上昇させ、非 CLD 群に近づけることによって、その発達予後が改善されるかどうかの介入研究を行うことにより、適切な酸素療法の指標を提案できる可能性が示唆された。

#### 【結論】

SpO<sub>2</sub> ヒストグラムにより CLD の重症度を簡便に、かつ定量的に評価することができ、CLD 児に酸素療法を実施する上で有用なツールとなりうると思われた。

氏名	むら た か おり 村 田 佳 織
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 1 1 1 7 号
学位授与の日付	平 成 2 5 年 3 月 2 2 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条
学位論文題目	自己免疫性甲状腺疾患に対する主要組織適合遺伝子複合体の関与

論文審査委員 (主 査)	教 授 池 上 博 司
(副主査)	教 授 梶 博 史
(副主査)	教 授 船 内 正 憲

論文内容の要旨

【目的】

AITD は遺伝因子と環境因子の相互作用によって発症する。HLA は AITD の主要な遺伝因子の一つであり、HLA 領域と AITD 疾患感受性との関連は民族を超えて認められている。しかし日本人において、HLA クラス I 領域およびクラス II 領域と AITD 疾患感受性との関連は必ずしも明らかではない。そこで本研究では、AITD 患者のクラス II 領域とクラス I 領域の両領域が AITD 疾患感受性に及ぼす影響を検討した。

【方法】

AITD 患者 281 人と健常対照者 198 人を対象に、HLA クラス II 領域の DRB1 と DQB1 アリルおよびクラス I 領域の A、B と C アリルを決定し、アリル頻度およびハプロタイプ頻度を比較検討した。

【結果】

クラス II 領域では DRB1\*08:03 および DRB1\*08:03-DQB1\*06:01 が患者群で有意に高頻度 (14.4 % vs. 7.6 %, Pc<0.01, 14.2 % vs. 7.3 %, Pc<0.01), DRB1\*01:01, DQB1\*05:01 および DRB1\*01:01-DQB1\*05:01 が患者群において有意に低頻度 (2.3 % vs. 8.8 %, Pc<0.0001, 2.7 % vs. 10.6 %, Pc<0.00001, 2.3 % vs. 8.8 %, Pc<0.0001) であった。クラス I 領域では B\*35:01, C\*03:03 および B\*35:01-C\*03:03 が患者群において有意に高頻度 (13.2 % vs. 6.8 %, Pc=0.04, 17.4 % vs. 8.1 %, Pc<0.01, 11.9 % vs. 4.7 %, Pc<0.001), B\*07:02 および B\*07:02-C\*07:02 が患者群で有意に低頻度 (1.6 % vs. 6.8 %, Pc<0.01, 1.6 % vs. 6.6 %, Pc=0.02) であった。DRB1\*08:03-DQB1\*06:01 を有しない群では B\*35:01-C\*03:03 が患者群で有意に高頻度 (25.4 % vs. 10.2 %, P<0.001), B\*35:01-C\*03:03 を有しない群では DRB1\*08:03-DQB1\*06:01 が患者群で有意に高頻度であった (30.3 % vs. 14.5 %, P=0.001)。

【考察】

クラス II 領域では、DRB1\*08:03 と DRB1\*08:03-DQB1\*06:01 が、クラス I 領域では、B\*35:01, C\*03:03, B\*35:01-C\*03:03 が疾患感受性を有すること、クラス I 領域はクラス II 領域とは独立して疾患感受性に関与している可能性が示された。疾患抵抗性に関しては、クラス II 領域の疾患抵抗性ハプロタイプとクラス I 領域の疾患抵抗性ハプロタイプが同一染色体上にあったため、独立性についての検討は困難であった。

【結論】

AITD の疾患感受性に HLA クラス II 領域が関与すること、クラス II 領域とは独立してクラス I 領域の B および C も関与している可能性が示された。

博士論文の印刷公表	公表年月日	出版物の種類及び名称
	平成 25 年 月 日 公表予定	出版物名
	公表内容	近畿大学医学雑誌 第 38 巻 第 1, 2 号
	全文と要約	平成 25 年 月 日 発行予定

論文審査結果の要旨

【目的】

自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) は遺伝因子と環境因子の相互作用によって発症する。HLA は AITD の主要な遺伝因子の一つであり、HLA 領域と AITD 疾患感受性との関連は民族を超えて認められている。しかし日本人において、HLA クラス I およびクラス II 領域と AITD 疾患感受性との関連は必ずしも明らかではない。そこで本研究では、AITD 患者のクラス II 領域とクラス I 領域の両領域が AITD 疾患感受性に及ぼす影響を検討した。

【方法】

AITD 患者 281 人と健常対照者 198 人を対象に HLA クラス II 領域の DRB1 と DQB1 アリルおよびクラス I 領域の A、B と C アリルを決定し、アリル頻度およびハプロタイプ頻度を比較検討した。

【結果】

クラス II 領域では DRB1\*08:03 および DRB1\*08:03-DQB1\*06:01 が患者群で有意に高頻度 (14.4 % vs. 7.6 %, Pc<0.01, 14.2 % vs. 7.3 %, Pc<0.01), DRB1\*01:01, DQB1\*05:01 および DRB1\*01:01-DQB1\*05:01 が患者群において有意に低頻度 (2.3 % vs. 8.8 %, Pc<0.0001, 2.7 % vs. 10.6 %, Pc<0.00001, 2.3 % vs. 8.8 %, Pc<0.0001) であった。クラス I 領域では B\*35:01, C\*03:03 および B\*35:01-C\*03:03 が患者群において有意に高頻度 (13.2 % vs. 6.8 %, Pc=0.04, 17.4 % vs. 8.1 %, Pc<0.01, 11.9 % vs. 4.7 %, Pc<0.001), B\*07:02 および B\*07:02-C\*07:02 が患者群で有意に低頻度 (1.6 % vs. 6.8 %, Pc<0.01, 1.6 % vs. 6.6 %, Pc=0.02) であった。DRB1\*08:03-DQB1\*06:01 を有しない群では B\*35:01-C\*03:03 が患者群で有意に高頻度 (25.4 % vs. 10.2 %, P<0.001), B\*35:01-C\*03:03 を有しない群では DRB1\*08:03-DQB1\*06:01 が患者群で有意に高頻度であった (30.3 % vs. 14.5 %, P=0.001)。

【考察】

クラス II 領域では、DRB1\*08:03 と DRB1\*08:03-DQB1\*06:01 が、クラス I 領域では、B\*35:01, C\*03:03, B\*35:01-C\*03:03 が疾患感受性を有することが示され、クラス I 領域がクラス II 領域とは独立して疾患感受性に関与している可能性が示された。疾患抵抗性に関しては、クラス II 領域の疾患抵抗性ハプロタイプとクラス I 領域の疾患抵抗性ハプロタイプが同一染色体上にあったため、独立性についての検討は困難であった。

【結論】

AITD の疾患感受性に HLA クラスⅡが関与すること、クラスⅡとは独立してクラスⅠ領域の B および C も関与している可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ヒトの主要組織適合遺伝子複合体 (HLA) のクラスⅠおよびクラスⅡの両領域が自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) の疾患感受性に及ぼす影響を日本人において検討したものである。HLA は AITD の主要な遺伝因子の一つであり、民族により関与するアリルに相違が認められるものの、HLA 領域と AITD 疾患感受性との関連は民族を超えて認められている。最近、欧米白人において、クラスⅠ領域の C がクラスⅡ領域とは独立して AITD 疾患感受性に関与しているとの報告がなされた。しかしながら、日本人においては、クラスⅠ領域とクラスⅡ領域がどのように AITD 疾患感受性に関わっているかについての詳細は明らかにはなっていなかった。本研究は、日本人において、AITD の疾患感受性に HLA クラスⅡが関与すること、さらにクラスⅡ領域とは独立してクラスⅠ領域の B および C も疾患感受性に関与している可能性があることを明らかにした。これらの知見は、AITD 疾患感受性遺伝子の研究の発展に寄与するとともに AITD 発症のメカニズム解明のために意義あるものであると考える。

審査委員は論文内容の審査ならびに公聴会 (平成 25 年 2 月 6 日) での審査を行った結果、本論文を博士 (医学) 学位論文に値するものと認めた。

氏 名	ばく ちゅう ぶん 朴 忠 勇
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 1118 号
学位授与の日付	平 成 25 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条
学位論文題目	円形脱毛症に併存する甲状腺および睥島自己免疫に関する臨床的・遺伝的研究
論文審査委員 (主 査)	教 授 池 上 博 司
(副主査)	教 授 楠 進
(副主査)	教 授 宮 澤 正 顯