

(様式6-C) C. 学位論文 (Thesis) で発表論文のない場合

柳澤 邦雄 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Gene polymorphisms of mannose-binding lectin confer susceptibility to *Pneumocystis pneumonia* in HIV-infected patients
(マンノース結合レクチン遺伝子多型はHIV感染者のニューモシスチス肺炎発症に影響する)

学位論文 (Thesis)

発表予定論文

Gene polymorphisms of mannose-binding lectin confer susceptibility to *Pneumocystis pneumonia* in HIV-infected patients
Journal of Infectious Disease (投稿済)
Kunio Yanagisawa, Yoshiyuki Ogawa, Hideki Uchiumi,
Momoko Mawatari, Fumito Goda, Takuma Ishizaki, Takeki Mitsui,
Akihiko Yokohama, Hiroshi Handa, Norifumi Tsukamoto, Yoshihisa Nojima

論文の要旨及び判定理由

ニューモシスチス肺炎 (PCP) は後天性免疫不全症候群 (AIDS) の中で我が国最多の日和見疾患であり、末梢血CD4陽性細胞数 $<200/\mu\text{l}$ への低下が発症危険因子の一つとされている。しかし申請者が群馬大学で経験したPCPでのAIDS発症者を検討すると、初診時CD4数は $200/\mu\text{l}$ を下回る傾向を認めながら、ある程度の幅を認めていた。そこで申請者は日本人の30-40%に低産生型遺伝子変異が報告されているマンノース結合レクチン (MBL) に着目し、CD4数 $<200/\mu\text{L}$ のHIV感染者において、MBL遺伝子多型並びにMBL血中濃度とPCP発症との関連を検討した。2012年7月までに当院を受診した179名のHIV感染者から初診時CD4 $<200/\mu\text{L}$ の患者を抽出し、初診時PCP発症群 (以後PCP群) 30例、PCP非発症群 (以後non-PCP群) 23例に分けて解析した。ヒトでMBLをコードする遺伝子、*MBL2* をダイレクトシーケンス法で解析し、塩基配列から①MBL高産生型、および ②低産生～欠損型 のhaplotypeを決定した。血清中のMBL濃度はELISA法によって測定した。その結果、non-PCP群においては、MBL高産生型haplotypeの比率が有意に高く、血清MBL濃度もPCP群より有意に高かった。また、ラット型*Pneumocystis*真菌とPMAで刺激したTHP-1細胞 (ヒト単球系細胞株) を用いたin vitroの貪食実験系において、生理的な濃度範囲のMBL添加が*Pneumocystis*真菌に対するマクロファージの貪食能を促進することを確認した。臨床的にMBL低産生者のPCP発症率が高かったのは、このMBLによる直接オプソニン作用が弱いことが一因と推察された。以上の結果から、MBL遺伝子多型はHIV患者におけるPCP発症の新規危険因子であることが明らかにされた。本研究は、MBL遺伝子多型の解析と血清濃度測定が進行期HIV感染者におけるPCP予防治療開始の臨床判断の一助となりうることを示唆し、臨床的意義も高いことから、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。

平成26年2月7日

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）
国際寄生虫病学 分野担任 久枝 一 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
総合医療学 分野担任 田村 遵一 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
病理診断学 分野担任 小山 徹也 印

(様式6, 2頁目)

最終試験の結果の要旨

「*Pneumocystis*感染に対するMBLの防御メカニズムとその検証法」についておよび「*Pneumocystis*肺炎に対する治療と予防」について試問し満足すべき解答を得た。

平成26年2月7日

試験委員

群馬大学教授 (医学系研究科) 生体統御内科学分野担任	野島 美久	印
群馬大学教授 (医学系研究科) 国際寄生虫病学分野担任	久枝 一	印

試験科目

主専攻分野	生体統御内科学	A
副専攻分野	国際寄生虫病学	A