授与番号	甲第　1837　号

論文内容の要旨

A Search for Factors Related to Renal Transplant Prognosis Based on Cytokine Expression Analysis in Renal Transplantation Patients
(腎移植患者におけるサイトカイン発現解析に基づく移植腎予後関連因子の探索)
(井藤綾人、杉村淳、松浦朋彦、阿部貴弥、小原航)
(Renal Replacement Therapy, 6巻　48号, 2020年11月掲載)

Ⅰ．研究目的

移植腎予後を予測する検査として移植腎生検が一般的であるが、侵襲的であるため頻回に繰り返すことで重篤な合併症を生じる可能性がある。そのためより侵襲が少なく、繰り返し施行できる診断方法の確立が急務である。本研究では、移植腎予後に関連するサイトカイン発現解析により、これらの問題点を解決できる検査方法を確立する。本検査法は移植腎機能の低下を経時的に予測することが可能で腎移植の成績向上につながることが期待される。

Ⅱ．研究対象ならび方法

対象：岩手医科大学附属病院泌尿器科で腎移植を施行した 15 例を対象とする。これらの症例においては、本研究に関する同意を書面にて取得しており、今後新たに検体を採取する際には個別に同意を取得する。
方法：従来より腎移植前(血流再開前)及び移植後-0時間(血流再開直後)、血流再開1時間後、腎移植1週間後、3か月後、1年後において、経時的なプロトコール腎生検及び血清保存を行っている。これらの血清を用いて、Bio‐plex Pro ヒトケモカインアッセイを用いて血清サイトカインを測定する。臨床データを加味し、拒絶反応や蛋白尿など予後に関連するサイトカインを明らかにする。
当院で慢性拒絶反応を起こしている症例は少なく、当院で生体腎移植を施行した症例で、病理学的・臨床学的に少なくとも1年間は拒絶反応を認めない安定レシピエントにおいてサイトカインの推移を測定した。

Ⅲ．研究結果

当院で生体腎移植を施行した症例で、病理学的・臨床学的に少なくとも 1 年間は拒絶反応を認めない安定レシピエントにおいて、移植前と比較し、移植後 1 週、1 年において 40 種類すべてのサイトカインで変化なしあるいは低下する結果となった。具体的には、

① 移植前と比較し移植後 1 週間、1 年後でいずれも統計学的な有意差を認めなかったサイトカインは IL-1b、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-16、CCL2、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL24、CXCL2、CXCL5、CXCL6、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、IFN-γ、MIF、GM-CSF であった。

② 移植前と比較し移植後 1 週間では有意に下降したが、1 年後では統計学的な有意差を認めなかったサイトカインは CCL11、CCL21、CCL26、CXCL1、IL-4 であった。

③ 移植前と比較し移植後 1 週間、1 年後でいずれも統計学的に有意に下降したサイトカインは CCL1、CCL3、CCL7、CCL8、CCL13、CCL22、CCL25、CCL27、TNF-α CXCL9、CX3CL1 であった。

④ 移植前と比較し移植後 1 週間では統計学的な有意差を認めないが、1 年後では有意に下降したサイトカインは CXCL16、CCL23 であった。

Ⅳ．結　　語

当院において生体腎移植を施行し、移植後 1 年間以上病理学的・臨床学的に拒絶反応を認めない 15 例の血漿中サイトカインの経時的な推移を確認した。

拒絶反応を認めない移植腎機能安定症例においては、移植前と比較し、1 週間後、1 年後で 40 種類のサイトカインの有意な増加は認めず、低下しているサイトカインもあった。

腎移植を行うことは、サイトカインの観点からも優れていることがわかった。

今回の報告をベースに、今後慢性拒絶症例における、血漿中サイトカインの経時的変化を測定比較することで、慢性拒絶症例の早期発見の可能性を検討したい。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者
主査　教授　佐々木　章（外科学学講座）
副査　教授　阿部　貴弥（泌尿器学講座 腎・血液浄化療法学分野）
副査　講師　上杉　憲幸（病理診断学講座）

腎移植患者における移植腎の予後を予測する検査法としては，移植腎に対して侵襲的な腎生検が繰り返し施行されてきた．本研究論文は，移植腎の予後と成績向上を目指して，腎移植患者の 40 種類のサイトカイン発現を経時的に解析して，潜在的腎拒絶反応の早期発見法を検証した．その結果，病理組織的・臨床的に拒絶反応を認めない移植腎の機能安定患者において，移植前と比較して術後 1 週・1 年でのサイトカインの変化を明らかにし，サイトカインの観点から，腎移植の有用性も立証した．さらに,今後の研究で腎移植後の慢性拒絶患者において，本研究結果から得られた特定のサイトカイン変化を比較検討することは,移植腎の予後と成績向上に寄与することが期待できる.

本論文は，腎移植後の慢性拒絶患者の低侵襲な早期発見法についての有益な知見を示した研究であり，学位に値する論文である.

試験・試問の結果の要旨

腎移植患者における拒絶反応，サイトカインに関する知識，臨床研究の手法，データ解析とその手法について試問を行い,適切な解答を得た.学位に値する学識を有していると考える.また，学位論文の作成にあたって，剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した.

参考論文

1) 後腹膜鏡下腎摘除術後に発症したポートサイトヘルニア症例（井藤綾人,他 8 名と共著）.泌尿器外科，32 巻，6 号（2019）: p877-880.
2) 緊急腎動脈閉塞術により救命しえた巨大腎動脈瘤腎盂内破裂（井藤綾人,他 5 名と共著）.臨床泌尿器科，73 巻，10 号（2019）: p767-770.