

氏 名	ケンノ キ タカ フミ 剣 木 崇 文
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 502 号
学位授与の日付	平成 23 年 1 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学 位 論 文 題 目	<b>Proteinuria-reducing effects of tonsillectomy alone in IgA nephropathy recurring after kidney transplantation</b> (腎移植後 IgA 腎症再発に対する扁桃摘出のタンパク尿抑制効果についての検討)
主論文公表誌	Transplantation 第 88 巻 第 7 号 935-941 頁 2009 年
論文審査委員	(主査) 教授 田邊 一成 (副査) 教授 新田 孝作, 吉原 俊雄

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目的〕

IgA 腎症に対し最善の治療法としてステロイドパルス療法, 扁桃摘出の効果の是非について様々な論文が散見される. 腎移植後の IgA 腎症の再発に対して, 扁桃摘出による効果について検討した研究は少ない. 今回われわれは腎移植後の IgA 腎症の再発に対して扁桃摘出によるタンパク尿の抑制効果について検討した.

### 〔対象および方法〕

1998~2005 年にかけて当院における 405 例の腎移植患者のうち, 63 例が病理学的に IgA 腎症再発と診断された. このうち, 内服治療をしても 300mg/日以上尿タンパクが持続していた 28 例を対象とした. 28 例中, 16 例に扁桃摘出 (以下扁桃摘) を行い, 残りの 12 例は扁桃摘を行わなかった. 2つのグループ間で尿タンパクの程度, 腎機能, 高血圧について retrospective に解析した. また, 扁桃摘を行った 16 例について, それぞれ糸球体障害度に応じて病理学的に 3 つに分類 minor glomerular abnormalities (MGA), focal proliferative glomerular abnormalities (FPGA), そして diffuse proliferative glomerular abnormalities (DPGA) し, 扁桃摘前後で比較した.

### 〔結果〕

扁桃摘をしたグループでは, 扁桃摘の前後でタンパク尿は 880mg/日から 280mg/日と有意な減少を認めた. 一方, 扁桃摘をしなかったグループでは 680mg/日から 760mg/日と有意な減少を認めなかった. さらに MGA31% に対し DPGA62% と糸球体障害度が少ないほど, 扁桃摘によるタンパク尿減少効果を強く認めた. また, 2つのグループ間では, 扁桃摘前後で比較し, 尿潜血, 腎機能に有意な差は認めなかった.

### 〔考察〕

腎移植後の IgA 腎症再発に対して扁桃摘はタンパク尿の抑制効果を認めた. また扁桃摘によるタンパク尿の抑制効果は糸球体障害度が少ないほど, その効果は大きかった. これは糸球体障害が扁桃摘に併用してステロイドパルス療法を行わずとも, タンパク尿の減少を認めたが, これは免疫抑制剤を内服している腎移植患者にとって必ずしもステロイドパルス療法が必要ないことを示した.

### 〔結論〕

腎移植後の IgA 腎症再発に対する免疫抑制剤内服患者はパルス療法せずに扁桃摘のみでタンパク尿の減少を期待できると考えられた. 今後タンパク尿の抑制効果について長期的な観察が必要である.

## 論 文 審 査 の 要 旨

腎移植後の IgA 腎症の再発に対して, 扁桃摘出による効果について検討した研究はほとんどない. 今回, 剣木君は腎移植後の IgA 腎症の再発に対して扁桃摘出によるタンパク尿の抑制効果について検討した.

1998~2005 年にかけて当院で行われた 405 例の腎移植患者のうち, 63 例が病理学的に IgA 腎症再発と診断さ

れた。このうち、内服治療に抵抗性で 300mg/日以上尿タンパクが持続していた 28 例を対象とし、28 例中、16 例に扁桃摘出（以下扁桃摘）を行い、残りの 12 例は扁桃摘を行っていない。

扁桃摘をしたグループでは、扁桃摘の前後でタンパク尿は 880mg/日から 280mg/日と有意な減少を認めた。一方、扁桃摘をしなかったグループでは 680mg/日から 760mg/日と有意な減少を認めなかった。さらに糸球体障害度が少ないほど、扁桃摘によるタンパク尿減少効果を強く認めた。

腎移植後の IgA 腎症再発に対する免疫抑制剤内服患者はパルス療法せずに扁桃摘のみでタンパク尿の減少を期待できると考えられた。

本論文は腎移植後の IgA 腎症に対して扁桃摘が有効であることを示した重要な論文である。

氏 名	菅 原 裕 子
学 位 の 種 類	博士（医学）
学位授与の番号	甲第 503 号
学位授与の日付	平成 23 年 1 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（医学研究科専攻、博士課程修了者）
学位論文題目	<b>Hypermethylation of SLC6A4 in bipolar disorder detected by epigenome analysis of discordant twins</b> (一卵性双生児不一致例におけるエピゲノム解析によって同定された、双極性障害における SLC6A4 の高メチル化)
主論文公表誌	
論文審査委員	(主査) 教授 石郷岡 純 (副査) 教授 三谷 昌平, 大澤真木子

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目的〕

気分障害の病態生理に関連した分子経路を明らかにするため、一卵性双生児双極性障害不一致例におけるゲノム差異・エピゲノム差異の探索を行った。

### 〔対象および方法〕

双極性障害罹患に関して不一致な一卵性双生児 2 組から樹立した培養リンパ芽球様細胞より DNA を抽出し、ゲノムワイドな CNV 解析とプロモーターワイドな DNA メチル化解析を行った。CNV 解析には Agilent 社製 488K CNV アレイを用い、双生児間でコピー数の差異が検出された領域に関して、real time PCR 法による確認実験を行った。DNA メチル化解析は、ゲノム DNA を超音波処理後、メチル化 DNA 断片を濃縮し、Affymetrix 社製 promoter tiling アレイを用いデータを取得した。双生児間メチル化差異がみられたいくつかの領域に関して、bisulfite sequencing による確認実験を行い、それらの結果をふまえて双生児間メチル化差異の領域の絞りこみを行った。SLC6A4（セロトニントランスポーター遺伝子）プロモーター領域における双生児間メチル化差異について、bisulfite sequencing, pyrosequencing で確認後、多数例のリンパ芽球 DNA サンプルを用いてケースコントロール解析を行った。また、SLC6A4 関連プロモーター領域（HTTLPR）の遺伝子多型、遺伝子発現を調べ、SLC6A4 の DNA メチル化や遺伝子発現に対する HTTLPR 遺伝子多型と診断の相互作用を調べた。さらに、患者および健常者の死後脳前頭葉サンプルを用いて同領域の DNA メチル化状態を調べた。

### 〔結果〕

CNV 解析では、免疫グロブリン遺伝子関連領域以外を除き、双生児間差異は同定されなかった。DNA メチル化解析では、多数の双生児間差異が認められたが、bioinformatics 解析および実験結果による選択基準選定により