

甲 第 号

園部 奨太 学位請求論文

# 審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	福島 英賢
論文審査担当者	委員	教授	室 繁郎
	委員(指導教員)	講師	北島 正大

### 主論文

The critical role of the histone modification enzyme Setdb2 in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome.

急性呼吸促迫症候群（ARDS）におけるヒストン修飾酵素 Setdb2 の重要な役割

Shota Sonobe, Masahiro Kitabatake, Atsushi Hara, Makiko Konda, Noriko Oujisageshima, Chiyoko Terada-Ikeda, Ryutaro Furukawa, Natsuko Imakita, Akihisa Oda, Maiko Takeda, Shiki Takamura, Satoki Inoue, Steven L Kunkel, Masahiko Kawaguchi, Toshihiro Ito, Shock. 2023 Jul 1;60(1):137-145.

## 論文審査の要旨

急性呼吸促迫症候群（ARDS）は、肺炎や敗血症などに起因して生じる非心原性肺水腫であり、予後不良な重篤な症候群であるが、その病態機構は解明されておらず、治療法も確立されていない。申請者は、DNA の塩基配列を変化させずに遺伝子情報を制御する「エピジェネティクス」に着目し、ARDS モデルマウスを用いて検討を行い、ヒストン修飾酵素 SET domain bifurcated 2（Setdb2）が ARDS 肺のマクロファージと血管内皮細胞に発現上昇することを見出した。各々の細胞におけるノックアウトマウスを用いて ARDS モデルを解析し、血管内皮細胞における Setdb2 の欠損は、血管内皮細胞の細胞死を増加させ、病態を悪化させることを明らかにした。また臨床において得られた ARDS 患者の血清中 Setdb2 値が健常者に比べて有意に上昇し、肺の酸素化能と負の相関にあったことを報告し、ARDS の新規バイオマーカーとしての可能性も示した。

公聴会では ARDS における動物モデルの展望における発症要因ごとのモデル作製の重要性やマウスにおける重症度評価（好中球性炎症の評価）、マクロファージにも認められた Setdb2 発現の生理学的意義などについて質疑が行われ、それぞれ本研究結果から得られる考察に基づいて適切に回答された。

本研究は、ARDS の病態理解ならびに診断・治療法を開発する上で有意義なものとして評価される。公聴会における質疑も適切であり、参考論文と合わせて博士の学位に値する研究と考える。

## 参 考 論 文

1. Transition of Antibody Titers after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Japanese Healthcare Workers.

Masahiro Kitabatake, Noriko Ouji-Sageshima, Shota Sonobe, Ryutaro Furukawa, Makiko Konda, Atsushi Hara, Hiroyasu Aoki, Yuki Suzuki, Natsuko Imakita, Akiyo Nakano, Yukio Fujita, Shigeyuki Shichino, Ryuichi Nakano, Satoshi Ueha, Kei Kasahara, Shigeo Muro, Hisakazu Yano, Kouji Matsushima, Toshihiro Ito, *Jpn J Infect Dis*, 2023 Jan 24;76(1):72-76.

2. Sensitivity and specificity analyses of COVID-19 screening protocol for emergency medical services: A STARD-compliant population-based retrospective study.

Hidetada Fukushima, Yuichi Nishioka, Kei Kasahara, Hideki Asai, Shota Sonobe, Tomoaki Imamura, Shigeo Muro, Kenji Nishio, *Medicine (Baltimore)*, 2022 Oct 7;101(40):e30902.

3. The spleen is the major site for the development and expansion of inhibitor producing-cells in hemophilia A mice upon FVIII infusion developing high-titer inhibitor.

Akihisa Oda, Shoko Furukawa, Masahiro Kitabatake, Noriko Ouji-sageshima, Shota Sonobe, Kaoru Horiuchi, Yuto Nakajima, Kenichi Ogiwara, Ryo Goitsuka, Midori Shima, Toshihiro Ito, Keiji Nogami, *Thromb Res*, 2023 Mar 17;S0049-3848(23)00077-4.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに免疫学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和5年9月12日

学位審査委員長

救急病態制御医学

教授 福島 英賢

学位審査委員

呼吸器病態制御医学

教授 室 繁郎

学位審査委員(指導教員)

免疫学

講師 北畠 正大