

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

鈴木 翔太郎

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題 目 Serum Gasdermin D Levels are Associated with the Chest Computed Tomography Findings and Severity of COVID-19. (COVID-19 において血清ガスダーミン D 値は重症度と胸部 CT 所見に関連する)

掲載誌 Respiratory Investigation, 2022;60:750-761.

主査 遊道 和雄
副査 小林 泰之
副査 杉下 陽堂

[論文の要旨・価値] 近年、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の病態と、プログラム細胞死の一つであるパイロトーシスとの関連性が指摘されている。パイロトーシスは、病原微生物に感染したマクロファージで見られる細胞膜破壊を伴う細胞死として最初報告され、炎症誘導性細胞死として知られ、免疫担当細胞(マクロファージ、T細胞など)が病原微生物などに感染すると、ネクローシスに類似した形態学的特徴を示し、かつ、炎症性サイトカインを含む細胞内容物が、病原微生物と共に細胞外へと放出され細胞死に至り、周辺細胞には炎症を惹起することが知られている。

学位申請者らは、この炎症誘導性細胞死・パイロトーシスが COVID-19 の重症化にどのように影響しているかを検討するために、COVID-19 患者の血清検体を用いてプログラム細胞死に関連するバイオマーカーを測定し、重症度や胸部画像との関連性を検討した。

本研究は、2020年3月1日から2020年8月31日までの間に COVID-19 と診断され、本学大学病院を受診した 18 歳以上の患者 46 名を対象とした臨床研究で、本学生命倫理委員会の承認を得たものである（承認 4785 号）。対象患者は、入院時の重症度に応じて 1) 軽症(酸素投与不要・10 例, 21.7%)、2) 中等症(酸素投与必要/人工呼吸器管理不要・14 例, 30.4%)、3) 重症(人工呼吸器管理必要・22 例, 47.8%) の 3 群に分類された。対象患者入院時の血清を用いて、パイロトーシスのバイオマーカーとしてガスダーミン D (gasdermin D: GSDMD) を、アポトーシスのマーカーとしてカスパーゼ切断ケラチン 18 (M30) を酵素結合免疫吸着法により測定、さらに、入院時の胸部 CT は既知の方法に基づいて 2 名の放射線科医によりスコア化し、血清 GSDMD や M30 値と胸部 CT スコアの関連が解析された。

入院時の血清 GSDMD の中央値は、軽症 4126 pg/mL、中等症 6869 pg/mL、重症 9135 pg/mL で、重症患者の血清 GSDMD 値は軽症患者と比較して有意に高値であった (P=0.016)。こうした傾向は血清 M30 ではみられなかった。また、経過中に人工呼吸器を必要とせず生存した患者群と、経過中に人工呼吸器を必要もしくは死亡に至った群の 2 群間で検討を行ったところ、血清 GSDMD 値は後者で有意に高かった (P=0.007)。入院時の胸部 CT 異常所見の広がり、血清 GSDMD 値と血清 M30 値の相関を検討したところ、浸潤影単独、浸潤影およびスリガラス影の面積は、血清 GSDMD 値とそれぞれ正の相関を示した (r=0.56, P<0.001, r= 0.53, P<0.001) が、血清 M30 値では同様の相関は見られなかった。

以上より、学位申請者は「血清 GSDMD 値が COVID-19 の重症化や病態を反映する有用なバイオマーカーとなること」、さらに「浸潤影の広がり、血清 GSDMD 値の上昇と相関することから、COVID-19 における浸潤影の成因に炎症誘導性細胞死パイロトーシスが関与する可能性」について考察した。

本研究は、血清 GSDMD 値が COVID-19 重症化のバイオマーカーとしての有用であることを示したばかりでなく、当該疾患の病因病態の解明にも資する極めて価値の高い論文であると評価した。

[審査概要] 学位審査は、令和 4 年 11 月 7 日に主査・副査および陪席者を伴って、申請者による約 30 分間のプレゼンテーションの後、審査員から研究データの解釈、考察の妥当性、臨床的意義および今後の展望についての約 25 分間の質疑応答により行なわれた。申請者はこれらの質問に明確に回答し、研究分野及び周辺領域について深い知識を持ち、専門性を広げていきたいという意欲が感じられた。英文読解力の考査も十分な能力があると判断した。以上より、学位授与に値すると判定した。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 研究遂行能力は十分あり、当該研究領域の今後の課題の検討、さらには将来展望についても明確な考えを示すことができ、高い研究能力、専門知識と語学力を十分に有するものと判断した。