

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	長阪 美沙子
主論文の題目 および 掲載・審査委員	題 目 Mortality and Risk of Progression to Adult T Cell Leukemia/Lymphoma in HTLV-1–Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. （ヒト T 細胞白血病ウイルス関連脊髄症 [HAM/TSP] 患者における生命予後 および成人 T 細胞白血病[ATLL]発症リスク）
	掲載誌 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2020;117:11685-11691.
	主査 遊道 和雄 副査 鈴木 真奈絵 副査 藤井 亮爾
【論文の要旨・価値】 （背景・目的） ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）の感染者の一部に HTLV-1 関連脊髄症（HAM）や成人 T 細胞白血病（ATLL）の発症のみられることが知られている。HAM については、運動機能予後が不良であることは公知であるが、生命予後については一定の見解が得られておらず、前向き観察研究も未だ行われていない。ATLL は致死的な疾患であるため、HAM 患者の生命予後を検討する上で、HAM における ATLL 発症リスクに関する正確な情報が必要である。しかし HAM 患者における ATLL の発症リスクについては、十分な観察年に基づくデータ解析は未だない。 本研究において学位申請者は、HAM 患者を横断的かつ前向きに調査している全国 HAM 患者レジストリ（HAM ねっと）の登録情報等を用いて HAM 患者の生命予後および ATLL 発症リスクを解析した。 （対象・方法） 申請者は、HAM ねっとの登録患者 527 名（2012 年 4 月 1 日～2016 年 12 月 31 日までに調査完了した HAM 患者）を対象に、生命予後・標準化死亡比を算出し、死因、ATLL 合併率・発症率等を検討した。さらに ATLL 非合併の HAM 患者 218 名の末梢血単核球細胞を用いて、CD4+ T 細胞中における ATLL 細胞及び感染細胞のマーカー CADM1（cell adhesion molecule 1）と、ATLL 細胞で発現が低下する CD7 の発現パターンをフローサイトメトリ法で解析し、HAM 患者における ATLL 発症高リスク群の発現特性を解析した。また HTLV-1 感染細胞のクローナリティをサザンブロット法および次世代シーケンサーを用いて解析し、さらに ATLL に高頻度に認められる体細胞遺伝子変異を含む 284 遺伝子の変異についても解析し、HAM における ATLL 発症高リスク群の鑑別への有用性を評価した。 （結果・考察） 本研究から、HAM 患者の標準化死亡比（生命予後）は 2.25 と一般集団より不良で、かつ ATLL が HAM の主要死因であることが示唆された。HAM 患者における ATLL の合併率は約 3.0%、新規発症率は約 3.81/1000 人年で、HAM 以外の HTLV-1 感染者における発症率（約 0.6～1.0/1000 人年）と比較して高い実態が初めて判明した。これらの結果は、HAM 患者の診療において ATLL 発症の有無に留意する必要性・臨床的意義を示すものと考察した。また、HAM 患者における ATLL 発症高リスク群の鑑別・評価法を探索する検討については、「HTLV-1 感染細胞における CADM1/CD7 の発現パターン解析」よりも「ATLL に高頻度に認められる体細胞遺伝子変異の有無や感染細胞のドミナントクローンの解析」が特徴的で、临床上も有用である可能性が示唆された。本研究は、HAM 患者の生命予後ならびに ATLL 発症リスクの評価に関する重要な知見を提供したもので、学位論文に値すると評価した。	
【審査概要】 学位審査は、令和 3 年 2 月 9 日に Zoom による遠隔会議システムを用いて主査・副査および 1 名の陪席者を伴って、申請者による約 30 分間の発表の後、審査員から研究目的、実験方法の詳細、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 20 分間の質疑応答により行なわれ、申請者は懇切丁寧に明確に回答し、さらに専門性を広げていきたいという意欲が感じられた。英文読解力は、指定した英文献の和訳によって評価し、十分な能力があると判断した。	
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。以上より、学位授与に値すると判定した。	