

## 学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門	生殖・発育学
学籍番号	11D701	氏名	國方 淳
論文題目	Developmental characteristics of urinary coproporphyrin I/(I+III) ratio.		

## (論文要旨)

## 【背景と目的】

コプロポルフィリンはヘムの合成経路における代謝産物であり、尿中のI型異性体濃度と、I型とIII型の和の比（以下UCP比）は、健常成人で0.3前後であるのに対し、体質性黄疸を呈するDubin-Johnson症候群患者では0.8以上となることが知られている。また、UCP比はDubin-Johnson症候群の障害部位であるABCC2トランスポーターの活性を反映していることが示唆されている。ABCC2は、コプロポルフィリンの他、ビリルビンや種々の薬剤の排泄にも働く膜輸送体である。

ABCC2活性とUCP比の関係は以下のように説明される。ABCC2活性が正常の場合、コプロポルフィリンはI型・III型ともに、主にABCC2を介して肝細胞から胆管へ排泄されるが、親和性の差によりI型がより多く排泄される。その結果、循環中のコプロポルフィリンはIII型が優位となり、それがUCP比に反映されてUCP比は低値となる。一方で、ABCC2に機能障害がある場合、I型優位の排泄が障害されることでUCP比が逆転し、高値となる。すなわち、ABCC2活性はUCP比と逆相関の関係にある。

本研究の目的は、UCP比が小児の発達に伴ってどのように推移するのかを明らかにすることで、小児（特に新生児）におけるABCC2活性の発達パターンを推測することである。

## 【方法】

香川大学医学部附属病院に入院もしくは外来通院している児および、同院の保育施設に通所している児（日齢1の新生児から15歳までの小児）を対象とし、保護者より研究への参加の同意を得られた児から尿を採取し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いてUCP比の測定を行った。肝障害、腎障害のある児と尿路感染のある児は除外した。

## 【結果】

UCP比の平均値は生後6ヶ月未満の群で0.47 (n = 31)、生後6ヶ月から1歳未満の群で0.21 (n = 4)、1歳の群で0.17 (n = 18)、2歳の群で0.13 (n = 16)、3歳の群で0.21 (n = 9)、4歳以上の群で0.27 (n = 35) であり、出生時から一度低下した後上昇して成人値に近づく傾向がみられた。また、生後半年未満の児において、日齢とUCP比の相関が有意でなかったのに対し、修正在胎週数とUCP比の間には相関がみられ、相関係数は  $-0.51$  ( $p = 0.003$ ) であった。

**【考察】**

UCP比は出生直後に高値であり、その後低下するという傾向はMinderらの報告やRocchiらの報告と同様であったが、本研究では日齢との相関が有意でなかった一方で、修正在胎週数に対して有意な負の相関がみられた。ABCC2活性がUCP比と逆相関の関係にあるという仮説に基づくと、ABCC2活性は出生をトリガーとして上昇するものではなく、胎児期においても経時的に上昇するものと推定された。

また、本研究では、2歳においてUCP比が最も低いという結果が得られた。これは、Minderらの報告における、1歳で尿中コプロポルフィリンIII型濃度が最も高いという結果を支持するものである。成人よりも1-2歳でUCP比が低くなる理由としては、コプロポルフィリンのクリアランスがABCC2活性と肝重量の積で表され、また体重に対する肝重量の比が成人よりも0-2歳で大きいことが挙げられる。

本研究で得られたUCP比の発達パターンは、ABCC2に関連した疾患や薬剤の評価に有用であると考えられる。

**【結論】**

今回我々は、ABCC2活性のマーカーとしてUCP比を測定し、小児の発達に伴う推移を調べた。UCP比は新生児期で最も高く、1-2歳児で最も低くなり、10歳以上では成人と同様の値となった。ABCC2活性は修正在胎週数と相関があり、1-2歳で最も高くなることが推定される。

掲 載 誌 名	Pediatrics International			第 卷, 第 号
(公表予定) 掲 載 年 月	2016 年 7 月	出版社 (等) 名	JOHN WILEY & SONS LIMITED	
Peer Review		有		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。