




学位論文審査の結果の要旨

平成 28 年 5 月 25 日

審査委員	主査	村尾 孝児			
	副主査	正木 邦			
	副主査	紅口 淳子			
願出者	専攻	機能構築医学	部門	生殖・発育学部門	
	学籍番号	11D701	氏名	國方 淳	
論文題目	Developmental characteristics of urinary coproporphyrin I/(I+III) ratio.				
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)				

〔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、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。

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。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排泄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。

平成28年5月25日に行われた本論文の審査委員会においては、以下に示すような種々の質疑応答が行われたが、それぞれについて申請者より適切な回答が得られた。

1. 1歳未満の小児の尿はどのようにして集めたのか。また、その方法はHPLCでの測定に問題のない方法なのか。
2. ポルフィリン症のように、ヘムの合成系の異常があった場合にUCP比はどうか。
3. コプロポルフィリンの測定系がどのように臨床に役立つのか。
4. 修正在胎週数がABCC2の活性と関連しているということだが、出生に伴う血中のいろいろな成分の濃度の変化が影響している可能性はないのか。
5. 今回の結果では正常児でも出生直後はかなりの割合でUCP比が0.8に近い値となっているが、これまでの報告では、出生後どのくらいまでが値が高くても正常とされているのか。
6. ABCC2活性が1~2歳で最も高くなるということであるが、その生理的意味をどのように考えているのか。
7. ABCC2遺伝子に関する解析は進んでいるのか
8. 動物実験では、この結果と同様の結果が得られているのか。

本研究はUCP比の発達パターンを示すとともに、ABCC2トランスポーターの活性とUCP比の関係について示唆を与えるものである。UCP比のリファレンスとしての役割とともに、今後の研究課題を明確にするという点も含めて、医学的に意義のある研究と評価した。

以上より、本審査委員会では審査員全員一致して本研究論文が医学博士の学位を授与するに値するものであると判定した。

掲 載 誌 名	Pediatrics International 第 58 巻, 第 7 号 (in press)		
(公表予定) 掲 載 年 月	2016 年 7 月	出版社 (等) 名	JOHN WILEY & SONS LIMITED

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。