

学位論文の内容の要旨

専攻	医学専攻	部門	(平成27年度以前入学者のみ記入)
学籍番号	16D724	氏名	新居 広一郎
論文題目	Characteristics of bilirubin photochemical changes under green light-emitting diodes in humans compared with animal species		

【背景】

ヒトの新生児高ビリルビン血症に対する光療法は、サイクロビリルビンの生成と排泄が重要なメカニズムである(図1)。光異性化反応の基質である(ZZ)-ビリルビンの最大吸収波長を含む青色スペクトルの光源は、世界的に多くの症例で光療法に用いられている。一方、サイクロビリルビン生成速度が高く、より安全性の高い緑色スペクトルの光源による光療法は臨床的に前者と同等の効果を示すことが報告されている。一方、ヒトにおける青色光によるビリルビン光化学反応は、高ビリルビン血症の実験動物モデルに頻用されているガンラットを含む一部の動物種と異なることが報告されているが、緑色スペクトルにおけるビリルビン光化学変化の動物種の種差は明らかになっていない。光療法の新規治療器の開発のために緑色スペクトルを中心とした光源によるヒトでのビリルビン光化学変化の特徴を解明することは重要であり、本報告はヒトのビリルビン光化学反応の特徴と動物種差について検討を行った。

【方法】

ヒト、ラット、ウサギ、イヌ、ブタ、ヒツジ、ウシ、ニワトリの血清アルブミンとアカゲザルの血清を用いて、各動物種のアルブミン溶液(2g/dL)にビリルビンIX α を10mg/dLになるよう混和し、ビリルビン・アルブミン複合溶液(モル比0.58)を作成し、緑色LED光治療器を用い3分間照射を行った。ビリルビン光異性体の経時的变化を高速液体クロマトグラフィーで測定し、ビリルビン光化学反応のパラメーターについて動物間で比較した。

【結果】

ヒト、サル、ブタのサイクロビリルビン生成速度は、他の動物種に比べて有意に高かった(図2)。(EZ)-ビリルビンからの(EZ)-サイクロビリルビン生成速度定数 k は、ヒトとサルで他の動物種よりも有意に高かった(図3)。ヒトの(ZE)-ビリルビン/(ZZ)-ビリルビン比は他の動物種と有意差を認め、(EZ)-ビリルビン/(ZZ)-ビリルビン比はウシ、サルを除き有意差を認めた(図4)。

【考察】

過去の青白色蛍光灯を用いた報告では、ヒトのサイクロビリルビン生成速度と k はアカゲザルを除き報告されている動物種の中で最も高かった。青色LED下では、ヒトはアカゲザルとサイクロビリルビン生成速度に有意差を認めなかった。本研究においても新生児期に生理的黄疸を認めるヒトとアカゲザルがほかの動物種と比べサイクロビリルビン生成速度と k は有意に高値であった。一方、ブタは高いサイクロビリルビン生成速度であるが k はヒトと比べ優位に低く、これは光平衡時の(EZ)-ビリルビン/(ZE)-ビリルビン比が高く、光構造異性化反応の前駆体の基質量が多いことに起因するものと考えられた。動物種によって光立体異性体/(ZZ)-ビリルビン比が異なるのは、各動物のアルブミンのビリルビン結合部位におけるビリルビンの立体構造に起因すると推察された。アカゲザルは、ヒトの新生児高ビリルビン血症に対する緑色スペクトルの光源を用いた光療法の動物モデルとして使用できる可能性がある。

【結論】

緑色スペクトルLED下でのヒトのビリルビン光化学反応は、低い基質濃度で高いサイクロビリルビン生成率を示すことが特徴であった。アカゲザルにおける光化学反応はヒトと同様であった。

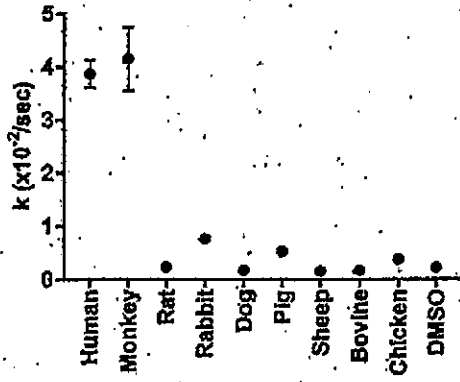
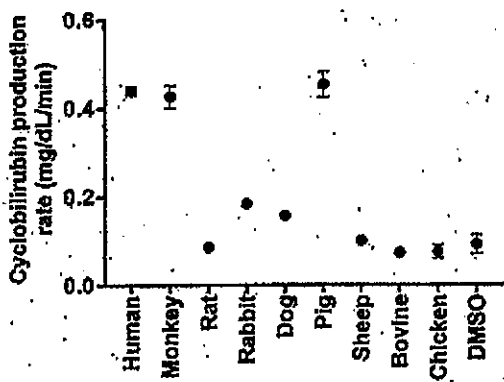
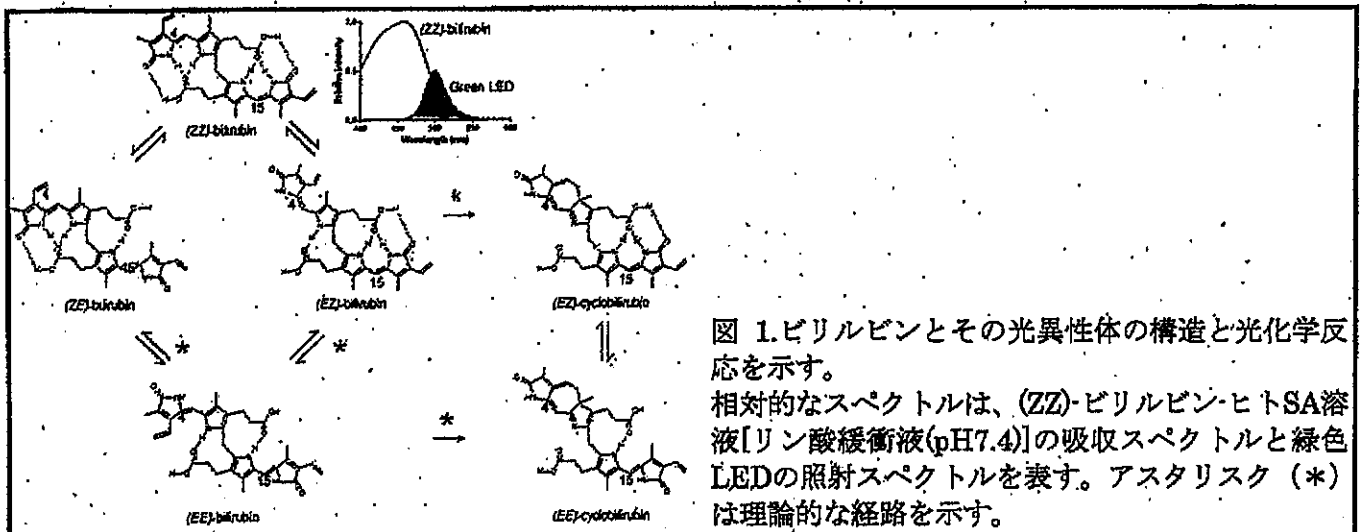


図2. (左) 照射3分後のサイクロビリルビン生成速度の比較

図3. (右) (EZ)-ビリルビンからの(EZ)-サイクロビリルビン生成速度定数 (k)。kの値は、照射3分後のサイクロビリルビン生成速度を (EZ)-ビリルビン濃度を除して算出した。

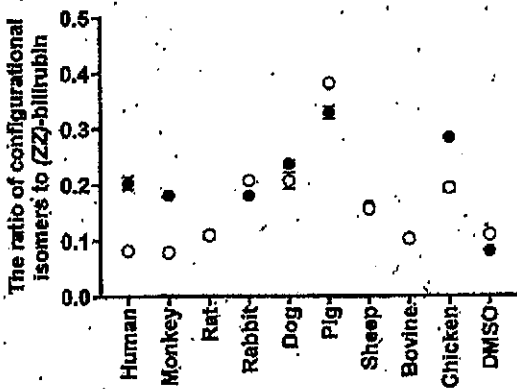


図4. 光平衡状態における(ZZ)-ビリルビンに対する立体異性体の比率。3分後の(ZE)ビリルビンと(EZ)-ビリルビンの値は、(ZZ)-ビリルビンと光平衡状態にあった。●は(ZE)-ビリルビン/(ZZ)-ビリルビン比を、○は(EZ)-ビリルビン/(ZZ)ビリルビン比を示す。

掲載誌名	Scientific Reports 第 11 巻		
(公表予定) 掲載年月	2021年 3月	出版社(等)名	Springer Nature Limited
Peer Review	有		無

(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。