

### 学位論文審査の結果の要旨

令和3年5月28日

審査委員	主査	木下 博之 (木)		
	副主査	新居 広一郎 (新)		
	副主査	上本 邦 (上)		
願出者	専攻	医学専攻	部門	
	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			
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】

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。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。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IXα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変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。(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は、ヒトとアカゲサルで他の動物種よりも有意に高かった。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、アカゲサルを除き有意差を認めた。

【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Zはアカゲサルを除き

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。

本研究に関する学位論文審査委員会は、令和3年5月28日に行われた。

本研究はヒトでの緑色光による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し、ヒトは低い基質濃度で高いサイクロビリルビン生成率を示し、アカゲザルが類似の特徴を持つことを明らかにしたもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、ヒトビリルビン光化学反応の基礎的情報を補足するもので、今後の治療効果が高く安全性の高い治療器開発のため、意義があり、学術的価値が高い。委員会の合意により、本論文は博士(医学)の学位論文に十分に値するものと判定した。

審査においては

1. 照射照度の設定は何を基準に行ったのか。
2. 青色光と緑色光の併用療法の検討は報告されているのか。
3. アカゲザルの胆汁排泄も(EZ)-サイクロビリルビンが主なのか。
4. 青色光による癌の発生の疫学的な調査はされているのか。
5. 臨床的に青色光と緑色光を使い分けることはあるのか。
6. ブタにおける、生成速度は高いが、生成速度定数 $k$ が低いことの改めての説明と、実験動物としてブタは適切ではないのかどうか。
7. 異性化反応がアルブミンとの結合状態におけるビリルビンの不安定性によって差異が出るのであれば、光源の波長にはその反応性は左右されないのではないか。
8. ヒトとアカゲザルの $k$ が著しく高値になるメカニズムは何か説明できることがあるか。
9. (EZ)-ビリルビン、(ZE)-ビリルビンの吸収波長域は(ZZ)-ビリルビンと異なるのか。
10. ビリルビンの光化学反応はアルブミンとの結合状態のものを検討しているのか。
11. 各動物種でアルブミン結合能の差はあるのか。それによる光化学反応の差はあるのか。
12. 立体異性体の光平衡は1分で成立しているように思うが3分で検討したのは理由があるのか。
13. 種差はアルブミンとの結合状態でのビリルビンの3次元構造に起因するという点の更なる具体的な説明は可能なのか。
14. アカゲザルを実験動物として用いる上でのデメリットはあるのか。
15. アカゲザルが実験動物として望ましいという結果を踏まえ、今後の展開について。

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に回答し、博士(医学)の学位授与に値する十分な見解と能力を有することが認められた。

掲載誌名	Scientific Reports 第11巻		
掲載年月	2021年 3月	出版社(等)名	Springer Nature Limited

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。