

学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	生殖・発育学
学籍番号	15D707	氏名	中田裕生
論文題目	Developmental changes in urinary coproporphyrin ratio in premature infants		
<p>(論文要旨)</p> <p>【はじめに】成人に比べ、早産児・新生児では、低いビリルビンの抱合能にもかかわらず成人よりも新生児期に血中の抱合型ビリルビン濃度が高い。これは抱合型ビリルビンの排泄機能の未熟性などによるものと考えられている。このことを解明するには早産児・新生児期の抱合型ビリルビンの排泄能の発達パターンを検討することが重要である。毛細胆管からの抱合型ビリルビンの排泄は、主に ATP-binding cassette subfamily C member 2 (ABCC2) が担っているが、新生児では ABCC2 の機能を直接測定することは困難である。ヘムの代謝産物であるコプロポルフィリン(CP)には、CP I と III の 2 つの異性体が存在する。CP I は、主に肝より排泄され、成人では胆汁中にその約 70%が含まれている。尿中 CP I / (尿中 CP I + 尿中 CP III) 比 [UCP {I/(I+III)}] は ABCC2 機能のバイオマーカーとして利用可能である。ABCC2 機能低下により発症する Dubin-Johnson 症候群では、UCP {I/(I+III)} は高値をとる。正期産新生児における UCP {I/(I+III)} は日齢 1 で 0.8、日齢 10 では乳児や成人値と同等の値に発達変化する。在胎 30 週以降の新生児では修正週数と UCP {I/(I+III)} は逆相関する。しかし、在胎週数 30 週未満を中心とした早産児における UCP {I/(I+III)} の発達的な変化に関する報告が検索した範囲内で見出せないため本研究を行った。</p> <p>【対象・方法】2017 年 7 月から 2018 年 8 月までに高知医療センター NICU に入院した在胎 25 週から 32 週の早産児で、日常診療で得られた残余尿が経時的に生後 24 時間以内、生後 1 週、生後 3~4 週の 3 点で同一症例において得られた症例を対象とした。肝機能障害、直接ビリルビン 1.5mg/dL 以上または胆汁うっ滞、尿路感染症、染色体異常を呈する症例は除外した。本研究に関しては、香川大学医学部倫理委員会 (平成 29-028) と高知医療センター倫理委員会 (161053) の承認を得た。家族へは文書で説明し同意を得た。採取した尿は炭酸ナトリウムで安定化させて -35℃ で凍結保存した。測定当日に室温で解凍して使用した。その尿を用いて UCP I と III を高速液体クロマトグラフィーで測定し、UCP {I/(I+III)} を算出し、生後日齢と UCP {I/(I+III)} の変化、検体採取時の受胎後週数と UCP {I/(I+III)} との相関について検討した。</p>			

【結果】対象症例は21例で、平均在胎週数28.5週、平均出生体重1051g、男児11例、女児10例であった。背景因子としてsmall for gestation児5例、人工呼吸管理17例、新生児遷延性肺高血圧症1例、低血糖2例、遷延性黄疸1例であった。ABCC2に影響を及ぼす報告のある薬剤の使用はなかった。生後日齢ごとのUCP $\{I/(I+III)\}$ の平均(標準偏差)は、生後24時間以内が0.84(0.059)、生後1週0.61(0.14)、生後3-4週0.65(0.15)であった。生後24時間以内のUCP $\{I/(I+III)\}$ は生後1週、生後3-4週のそれと比べて有意に高値($p<0.05$)であった。また、生後1週と3-4週のUCP $\{I/(I+III)\}$ と受胎後週数の間には有意な相関を認めなかった。

【考察】早期産児の生後のUCP $\{I/(I+III)\}$ は正期産児の発達変化の報告と同様に生後24時間以内が高値でその後低下したが、乳児期レベルまでの低下は認めなかった。生後24時間より1週までのUCP $\{I/(I+III)\}$ の変化については、ABCC2の発達変化よりも静脈管が関与する肝循環の生後の適応現象の影響を考慮する必要があると考えられた。生後24時間以内のUCP $\{I/(I+III)\}$ はABCC2機能のバイオマーカーのみの評価に利用することは難しいと考えられた。30週未満の早産児では受胎後週数とUCP $\{I/(I+III)\}$ との間に相関はなく、受胎後35週ほどが経過してもABCC2機能は変化がみられなかった。在胎週数30週前後では肝でのグルクロン酸抱合能は成人活性の0.1%と低いが、基質となるビリルビンは多く存在している。また、CP Iは、同じ移送担体のABCC2で肝排泄される抱合型ビリルビンによる競合阻害を受ける可能性があり、そのことも考慮する必要がある。

掲載誌名	PEDIATRICS INTERNATIONAL		
(公表予定) 掲載年月	2019年 10月	出版社(等)名	Wiley
Peer Review	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 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。