

報告番号

香大医博甲 第 741号

様式107

学位論文審査の結果の要旨

令和 2年 1月 22日

審査委員	主査	三下 幸、 凱		印
	副主査	三下 幸		印
	副主査	三下 幸		印
願出者	専攻	機能構築医学	部門	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			
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。)	
<p>[要 旨]</p> <p>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、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。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。正期産新生児における UCP {I/(I+III)} は、日齢 10 では乳児や成人値と同等の値に発達変化する。しかし、在胎週数 30 週未満を中心とした早産児における発達的な変化に関する報告は検索した範囲内で見出せないため本研究を行った。在胎 25 週から 32 週の早産児で、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。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、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。</p>				

本研究に関する学位論文審査委員会は令和2年1月6日に行われた。

本研究は早産児のビリルビン代謝に関して、排泄能が未成熟であることを指摘したもので、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、早産児のビリルビン脳症の発症予防における治療戦略を構築する点で意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判断した。

審査においては

1. 生後24時間以内に測定したUCP I / I + III比が高い現象について、コプロポルフィリン I の上昇であると説明されているが、コプロポルフィリン III が低い可能性はないのか。コプロポルフィリン III が減るとすると肝臓の問題というよりは腎臓の問題ではないだろうか。
2. 生後24時間以内に測定したUCP I / I + III比が高いことについて、静脈管の影響を考察に挙げているが、肝臓での血流が減少するのであれば、コプロポルフィリン I は肝臓で生成されるために肝臓への血流が下がるのであれば、むしろコプロポルフィリン I は低下するのではないか。
3. UCP I / I + III比は、生後24時間以内で高く、生後1週、3-4週ではプラトーであったが、その後の経過はどうであろうか。先行研究で早産児のデータはあるのか。予測される結果はどうか。
4. UCP I / I + III比は、生後1週と生後3-4週では、統計上有意な差は見られていないが、外観上はばらつきがみられる、個々の経過について複数の要因が関与している可能性が推測されるが、その点についてどう考えているか。
5. コプロポルフィリンの排泄は肝臓と腎臓とどちらがメインなのか、こういったメカニズムで代謝のバランスを整えているのか。
6. UCP I / I + III比が低下しないのは、静脈管が影響していることが大きいとしているが、超音波での評価は可能であるか。また、薬物代謝に対する影響はどうであるか。
7. 今回は早産児を対象としているが、この在胎週数だと胎児ヘモグロビン、成人型のヘモグロビンはそれぞれどの程度の割合で影響しているのか。
8. ビリルビンが腸肝循環する（再利用する）必要性はどこにあるのか。
9. ビリルビン排泄能を評価するにあたり、ABCC2活性がバイオマーカーで有用としているにも関わらず、出生後24時間以内では、評価は難しいと結論されている。今回の研究で用いたUCP I / I + III比以外の方法では評価できないのか。

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応答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲 載 誌 名	PEDIATRICS INTERNATIONAL (オンライン公表済み、印刷公表は未定)		
(公表予定) 掲 載 年 月	2019年 10月	出版社 (等) 名	Wiley

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。