

審査の結果の要旨

氏名小西 健一郎

本研究は、診断に外科手術を要する胆道閉鎖症(Biliary Atresia: 以下 BA)において、新たなバイオマーカーを探索したものである。オキシステロールが、小児肝疾患の診断バイオマーカーとして有用である可能性が、先行研究で見出された。そこで、BA の主たる障害臓器が肝臓および胆管であることから、「オキシステロールは BA の診断バイオマーカーとして有用である」という仮説を立てた。BA 患者における、血清と尿のオキシステロールを測定し、バイオマーカーとしての有用性を検討し、下記の結果を得ている。

1. 血清および尿中の総オキシステロールは、BA 群と胆汁うっ滞疾患コントロール(Non-BA)群が共に健常(HC)群より有意に高かったが、BA 群と Non-BA 群で有意差はなかった。7 種のオキシステロールを BA 群と Non-BA 群で比較したところ、尿中 22(R)-hydroxycholesterol、尿中 25-hydroxycholesterol、尿中 27-hydroxycholesterol の 3 種が BA 群で有意に高かった。そこで、BA 診断の ROC 解析を行ったところ、尿中 27-hydroxycholesterol の AUC が 0.83 と最も優れており、尿中 27-hydroxycholesterol が診断バイオマーカーとして有用性である可能性が示された。
2. 27-hydroxycholesterol は、胆汁酸代謝経路の acidic pathway で合成される胆汁酸の前駆物質である。そこで、acidic pathway のみで合成される胆汁酸を測定することで、acidic pathway の状態を評価し、本研究のデータを裏付ける結果が得られるかどうか検証した。Acidic pathway のみ合成される尿中 Δ^5 -3 β -ol group と尿中 Δ^5 -3 β ,7 α -diol group に、Non-BA 群よりも BA 群で高い傾向を認めた。この結果は、オキシステロール分析によって得られた尿中 27-hydroxycholesterol が BA 群で上昇しているデータを裏付ける結果であると考えられた。

以上、本論文は BA 患者におけるオキシステロール分析を初めて報告し、尿中 27-hydroxycholesterol が、BA の診断マーカーとして有用である可能性を見出した。その結果を裏付けるデータが得られるかどうかを、胆汁酸分析で検証したところ、Acidic pathway のみで合成される胆汁酸が BA 群で上昇しており、BA における Acidic pathway の亢進状態が推察された。この結果は、オキシステロール分析で得られたデータを裏付ける結果であると考えられた。本研究により、診断の難しい BA に対して新たなバイオマーカーを使用することで、診断の一助となる可能性を示した。さらに、オキシステロール分析で得られた結果を、胆汁酸代謝経路に基づいて胆汁酸分析で検証するという新しいコンセプトを持ち合わせている。小児肝臓学および分析学へ重要な貢献をなすと考えられる。よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。