

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 大島 拓也

周産期の新生児死亡や新生児の脳障害の主要な原因は、出生時仮死に引き続いて起こる新生児低酸素性虚血性脳症（nHIE）である。nHIE の臨床は、まず患児は出生後早期に Sarnat 分類による重症度の評価がなされ、軽症、中等症、重症の何れかに診断され、治療方針が決定される。Sarnat 分類は客観的に数値化された評価項目がほとんどなく、正確に児の状態を評価するためには経験を要する項目が多くを占める。nHIE の治療の基本は低体温療法であり、中等症または重症の症例を対象として、生後 6 時間以内に開始する。新生児搬送、入院後の検査や点滴確保などの治療および準備、ご家族への低体温療法の説明と同意などに時間を要し、生後 6 時間以内に迅速に nHIE の診断や重症度を判定し低体温療法を開始することが困難なことが少なくない。そこで、低体温療法の選択に利用できる診断マーカーの開発が求められている。

これまでの nHIE モデル動物を用いた先行研究から、低体温治療により低下する分子として Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1（LOX-1）が報告されている。LOX-1 を介した細胞内シグナル伝達が行われ、LOX-1 の細胞外の部分が切り離され、血液中に soluble form of LOX-1（sLOX-1）として遊離される。ヒト臨床の後方視的研究では、出生 6 時間以内の血漿 sLOX-1 値が nHIE の重症度診断と短期予後予測に有用である可能性が示されている。

本研究では、前方視的多施設共同研究により出生直後の血漿 sLOX-1 値が nHIE の重症度診断

に臨床応用が可能な因子であるかどうかを明らかにする。本研究の成果は、この nHIE の重症度診断の際に臨床現場で使用可能な数値化された指標を提供することにある。

研究の対象は、nHIE と診断された症例および健常新生児の症例である。検体は臍帯血、あるいは対象児の血液で、全国 24 の各研究協力施設の通常診療の際に採取した。本臨床研究のうち、今回は退院時までの臨床情報について解析を行い、血漿 sLOX-1 値が nHIE の重症度診断に有用であるかについて検証を行った。血漿 sLOX-1 値をサンドイッチ ELISA 法により測定した。

研究参加登録者 193 例中 2 例を除外し、研究参加対象者は 191 例であった。内訳は、UCB 群が 50 例、CTL 群が 38 例、HIE が 103 例であった。sLOX-1 値の実数を自然対数に変換して、外れ値の影響が少ない分布で統計学的解析を行なった。UCB 群と CTL 群の群間比較では、統計学的な有意差はみられなかった。UCB 群と HIE 群、CTL 群と HIE 群の群間比較では、 $P < 0.001$ であり有意差がみられた。この結果から、健常新生児と比較して nHIE の症例では有意に血漿 sLOX-1 値が高いことが分かった。Mild 群対 Moderate+Severe 群の群間比較では、 $P = 0.075$ であり明らかな有意差がなかった。トレンド検定においても、対照群を UCB 群、あるいは CTL 群においても、HIE の重症度に比例して血漿 sLOX-1 値も有意に上昇することが分かった ($P < 0.001$)。

これらの解析結果から、nHIE の重症度判定に血漿 sLOX-1 値が有用であると考えられた。

以上の結果から、血漿 sLOX-1 値が nHIE の重症度診断のバイオマーカーとして有用であり、Sarnat 分類を支持する検査になる可能性があることが分かった。

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。