

論文内容の要旨

氏名	田中雅博 <small>たなか まさひろ</small>
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第974号
学位授与の日付	平成20年9月15日
学位授与の要件	学位規程第4条第2項該当
学位論文題目	The mRNA expression of fatty acid amide hydrolase in human whole blood correlates with sepsis (敗血症患者における脂肪酸アミド加水分解酵素の遺伝子発現定量)
論文審査委員(主査)	教授 坂田 育 弘
(副主査)	教授 大 柳 治 正
(副主査)	教授 義 江 修

【目的】

近年、敗血症の即時型メディエーターが内因性カンナビノイドであり、そのひとつである anandamide (N-arachidonylethanolamine; AEA) が敗血症性ショックの主因であると考えられ、注目されている。細胞外に放出された AEA は促進拡散により再び細胞内に取り込まれ、脂肪酸アミド加水分解酵素 (fatty acid amide hydrolase; FAAH) によってアラキドン酸とエタノールアミンに加水分解される。AEA の過剰な蓄積を防止するためにはこの代謝酵素の活性が重要である。今回われわれはこの FAAH に着目し、敗血症患者における FAAH mRNA 発現を検討した。

【対象と方法】

対象は2004年4月から近畿大学医学部附属病院救命救急センターに入院した敗血症患者8名と健常人30名であり、TaqMan real-time RT-PCR 法による FAAH mRNA の発現定量を行った。内因性コントロールとして glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) を用い、単位 GAPDH 発現量あたりの FAAH mRNA の相対的発現量として検討した。

【結果】

健常人(男性)14.23±7.30、健常人(女性)11.20±3.62であり、年齢、性別による発現の有意差は認めなかった。患者群(来院時)0.16±0.05、患者群(来院1週間後)0.33±0.05と患者群で FAAH mRNA 発現が有意に低下していた。患者群の来院1週間後では、来院時に比べ FAAH mRNA 発現の増加を認めたが、統計学的有意差は認めなかった。

【考察】

敗血症では様々な基礎疾患や原因菌が存在し、その病態は複雑である。またその発症を的確に診断する臨床マーカーが存在しないため、敗血症性ショックに陥り、不幸な転帰をたどることが多い。そのため、基礎疾患や原因菌とは無関係にその発症を診断しうる臨床マーカーの開発が望まれる。今回、様々な背景をもつ敗血症患者群で健常群に比べ有意に FAAH mRNA 発現が低下していたという結果は、FAAH mRNA 発現が敗血症性ショック発症の診断のための臨床マーカーと成り得る可能性を示唆しており、今後、その低下のメカニズムを解明し、臨床マーカーとしての重要性を確立する必要がある。

【結論】

敗血症性ショックの即時型メディエーターである AEA の過剰な蓄積には、その代謝酵素である FAAH の mRNA 発現低下が関与していると考えられた。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成2007年2月日公表	出版物名 Journal of Endotoxin Research Vol.13, No.1
	公 表 内 容	2007年2月日発行
	全 文	

論文審査結果の要旨

〔目的〕

敗血症性ショックの即時型メディエーターのひとつである anandamide(N-arachidonylethanolamine:AEA)は septic shock の主因であると考えられている。AEA は細胞外に放出された後、再び細胞内に取り込まれ、脂肪酸アミド加水分解酵素 (fatty acid amide hydrolase :FAAH) によってアラキドン酸とエタノールアミンに加水分解される。AEA の過剰蓄積を防止するためにはこの代謝酵素 (FAAH) が重要である。今回この FAAH に着目し FAAH mRNA の発現を検討した。

〔対象と方法〕

2004 年 4 月から近畿大学医学部附属病院救命救急センターに入院した敗血症患者 8 例 (患者群) と健康人ボランティア 30 名 (健康人) を対象とした。

TaqMan real-time RT-PCR 法による FAAH mRNA の発現定量を行った。内因性コントロールとして glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase(GAPDH)を用い、単位 GAPDH 発現量あたりの FAAH mRNA の相対的発現量として検討した。FAAH mRNA の発現定量は患者群では来院時および来院 1 週間後の定点で測定した。一方、健康人は 1 回のみでの測定とした。統計学的検討は Mann-Whitney's U-test を用いた。

〔結果〕

患者群の平均年齢は 55±15 歳・男女比 4:4 で敗血症の原疾患は重症急性膵炎 3 例、婦人科感染症 2 例、肺炎・術後創感染・不明が各 1 例であった。予後は生存 6 例、死亡 2 例であった。健康人の平均年齢は 40±13 歳・男女比 15:15 であった。

- 1) 健康人で年齢・性別による FAAH 発現に有意差は認めなかった。
健康人の男性平均は 14.23±7.30、女性平均は 11.20±3.62 であった。
- 2) 患者群では来院時 0.16±0.05、来院 1 週間後 0.33±0.05 であり、健康人と比較して両定点共に FAAH の発現が有意な差をもって低下していた。一方、生存例と死亡例の比較では生存例は発現の増加を示したが、死亡例では増加傾向を認めなかったが、統計学的な有意差はなかった。

〔考察〕

敗血症では様々な基礎疾患や起病菌が存在し、その病態は複雑である。またその発症を的確に診断する臨床マーカーが存在しないため、敗血症性ショックに陥り、不幸な転帰をたどることが多い。そのため、基礎疾患や起病菌とは無関係にその発症を診断しうる臨床マーカーの開発が望まれる。今回、様々な背景をもつ敗血症患者群で健康群に比べ有意に FAAH mRNA 発現が低下していたという結果は、FAAH mRNA 発現が敗血症性ショック発症の診断のための臨床マーカーと成り得る可能性を示唆しており、今後、その低下のメカニズムを解明し、臨床マーカーとしての重要性を確立する必要があると考えられた。

〔結論〕

敗血症性ショックの即時型メディエーターである AEA の過剰蓄積には、その代謝酵素である FAAH の mRNA 発現低下が関与していると考えられた。

尚、本論文は J·Endotoxin Research (Vol13.No1.2007) に掲載された。