

【考察】

これらの知見は、自然な状況では、抑制を求める環境の要因と、疲労の効果が重なったとき、AD/HD児は対照群よりも大きい活動量を表すということを示す。AD/HD児への教育的・治療的働きかけを考える際に有用な示唆を与えるものである。

本学位論文は、主観的行動評価に頼りがちであった注意欠陥／多動性障害について、アクチグラフを用いることにより活動量の客観的評価を試みた研究である。授業における抑制を求める環境の要因と疲労が重なったとき、対象群よりも有意に大きな活動量が認められた。これは本児への教育的・治療的働きかけを考える際に有用な示唆を与える臨床的意義の高い論文である。よって本論文は医学博士の学位論文に値すると判断される。

氏 名	ながしま みき 樹
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 918 号
学位授与の日付	平成 19 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Regulatory failure of serum prohepcidin levels in patients with hepatitis C (C 型肝炎患者における血清プロヘプシジン濃度の調節異常)
論文審査委員 (主 査)	教授 工 藤 正 俊
(副主査)	教授 伊 藤 浩 行
(副主査)	教授 金 丸 昭 久

論文内容の要旨

【目的】

鉄は生命維持に欠くことのできない必須元素である。しかしながら、その過剰は毒性を持ち、生体機能を傷害する活性酸素を産生する。多くの疾患が鉄代謝の異常により引き起こされる。最近では、慢性C型肝炎における鉄吸収亢進に、ヘプシジンが関与している可能性が示唆されているが、血清ヘプシジン濃度との関連については報告されていない。血清プロヘプシジン濃度は、現在 ELISA 法によって測定が可能となっている。そこで我々は、健康人、HCV 陽性慢性肝炎患者、HBV 陽性慢性肝炎患者の血清プロヘプシジン濃度を測定し、慢性ウイルス性肝炎患者との関連について検討した。

【方法】

131 人の HCV 陽性慢性肝炎患者と 59 人の HBV 陽性慢性肝炎患者、103 人の健康人ボランティアを対象とした。血清プロヘプシジン濃度を ELISA 法にて測定し、血清の鉄関連マーカーを含めた因子との関連について検討した。また C 型慢性肝炎患者の肝生検組織の fibrosis stage や鉄沈着度との関連についても検討した。

【結果】

血清プロヘプシジン濃度と血清フェリチン値は、HBV 陽性患者と健康人では正の相関を認めたのに対し、HCV 陽性患者においては負の相関を認めた ($r=-0.182, P=0.037$)。また、HCV 陽性患者の肝生検組織の total iron scores (TIS) とも負の相関を示した ($r=-0.403, P=0.013$)。一方肝硬変患者での血清プロヘプシジン濃度は慢性肝炎患者と比較し有意に濃度が低かった。さらに、慢性肝炎患者、肝硬変患者両方において HBV 陽性患者より HCV 陽性患者の血清プロヘプシジン濃度は有意に低かった。HBV、HCV ともに、血清プロヘプシジン濃度と肝線維化を反映する血小板、肝予備能を反映するアルブミン間で、正の相関を認めていた。また、HCV 患者では、肝生検組織での fibrosis stage と強い負の相関を示した。

【考察】

HBV 患者では血清プロヘプシジン濃度と血清フェリチン値に正の相関が認められるのに対し、HCV 患者では負の相関が認められたことより、C 型肝炎では、ヘプシジン産生の調節異常により鉄調節機構が破綻し、鉄過剰状態が惹起されている可能性がある。また血小板やアルブミン、生検組織の fibrosis stage との関係より慢性的な肝障害の結果の線維化の進展や、肝予備能の低下に伴い、ヘプシジンの合成が低下していると考えられる。

【結論】

血清プロヘプシジン濃度の調節異常はC型肝炎ウイルスによってひき起こされている可能性があり、その結果として血清フェリチン値が上昇し、鉄過剰状態が惹起され、肝障害を促進していると考えられる。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2006年12月 日 公表予定	出版物名 Hepatology Research
	公 表 内 容	2006年12月 日 発行予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

【目的】

鉄は生命維持に欠くことのできない必須元素である。しかしながら、その過剰は毒性を持ち、生体機能を傷害する活性酸素を産生する。多くの疾患が鉄代謝の異常により引き起こされる。最近では、慢性 C 型肝炎における鉄吸収亢進に、ヘプシジンが関与している可能性が示唆されているが、血清ヘプシジン濃度との関連については報告されていない。血清プロヘプシジン濃度は、現在 ELISA 法によって測定が可能となっている。そこで我々は、健常人、HCV 陽性慢性肝疾患患者、HBV 陽性慢性肝疾患患者の血清プロヘプシジン濃度を測定し、慢性ウイルス性肝疾患との関連について検討した。

【方法】

131 人の HCV 陽性慢性肝疾患患者と 59 人の HBV 陽性慢性肝疾患患者、103 人の健常人ボランティアを対象とした。血清プロヘプシジン濃度を ELISA 法にて測定し、血清の鉄関連マーカーを含めた因子との関連について検討した。また C 型慢性肝疾患患者の肝生検組織の fibrosis stage や鉄沈着度との関連についても検討した。

【結果】

血清プロヘプシジン濃度と血清フェリチン値は、HBV 陽性患者と健常人では正の相関を認めたのに対し、HCV 陽性患者においては負の相関を認めた ($r=-0.182$, $P=0.037$)。また、HCV 陽性患者の肝生検組織の total iron scores (TIS) と負の相関を示した ($r=-0.403$, $P=0.013$)。一方肝硬変患者での血清プロヘプシジン濃度は慢性肝炎患者と比較し有意に濃度が低かった。さらに、慢性肝炎患者、肝硬変患者両方において HBV 陽性患者より HCV 陽

性患者の血清プロヘプシジン濃度は有意に低かった。HBV、HCV とともに、血清プロヘプシジン濃度と肝線維化を反映する血小板、肝予備能を反映するアルブミン間で、正の相関を認めていた。また、HCV 患者では、肝生検組織での fibrosis stage と強い負の相関を示した。

【考察】

HBV 患者では血清プロヘプシジン濃度と血清フェリチン値に正の相関が認められるのに対し、HCV 患者では負の相関が認められたことより、C 型肝炎では、ヘプシジン産生の調節異常により鉄調節機構が破綻し、鉄過剰状態が惹起されている可能性がある。また血小板やアルブミン、生検組織の fibrosis stage との関係より慢性的な肝障害の結果の線維化の進展や、肝予備能の低下に伴い、ヘプシジンの合成が低下していると考えられる。

【結論】

血清プロヘプシジン濃度の調節異常は C 型肝炎ウイルスによってひき起こされている可能性があり、その結果として血清フェリチン値が上昇し、鉄過剰状態が惹起され、肝障害を促進していると考えられる。

本論文は、C 型慢性肝炎の鉄過剰状態に血清プロヘプシジン濃度が関与していることを示した非常に価値の高い研究と考える。なお、本論文は Impact Factor 1.474 の Hepatology Research 2006 年 36 号に掲載された。