

## Corticosteroid suppresses urea-cycle-related gene expressions in ornithine transcarbamylase deficiency

井本, 効志

<https://hdl.handle.net/2324/6787465>

---

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :

権利関係 : © The Author(s) 2022. Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏名： 井本 効志

論文名： Corticosteroid suppresses urea-cycle-related gene expressions in ornithine transcarbamylase deficiency

(コルチコステロイドはオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における尿素サイクル関連遺伝子発現を抑制する)

区分： 甲

### 論文内容の要旨

オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 (OTCD) は、尿素サイクル異常症で最も有病率の高い疾患である。OTCDを含む尿素サイクル異常症の患者に対するコルチコステロイド投与は、重篤な高アンモニア血症を誘発する可能性が指摘されており、筋肉異化との関連が示唆されているものの、詳細な機序に関しては不明である。本研究では、OTC欠損モデルマウスにコルチコステロイドを投与することにより、OTCD患者にコルチコステロイドを投与した際に誘発される高アンモニア血症のメカニズムを解明し、適切な治療方針を検討することを目標とした。コルチコステロイドを投与したOTC欠損症モデルマウスでは、投与早期より高アンモニア血症が出現し、経時的に増悪した。肝のメタボロミクス解析では、シトルリン、アルギニンおよびオルニチンに関しては、コルチコステロイドを投与した野生型マウスと差がなかったものの、アスパラギン酸は上昇していた。尿素サイクルに関連する酵素のうち、肝におけるカルバミルリン酸合成酵素1、オルニチントランスカルバミラーゼ、アルギノコハク酸合成酵素1、およびアルギノコハク酸分解酵素のmRNA発現は、コルチコステロイド投与によりOTC欠損症モデル及び野生型マウスの両群で低下した。

本研究では、OTC欠損症モデルマウスに対するコルチコステロイド投与が、筋肉異化だけでなく、尿素サイクル関連遺伝子の発現を抑制することで高アンモニア血症を誘発することを明らかにした。コルチコステロイドが尿素サイクル異常症患者に投与され、高アンモニア血症を生じた場合、アルギニンなどの尿素サイクル中間代謝産物がコルチコステロイドで尿素サイクル関連遺伝子の発現が抑制されているため有効でない可能性があり、後遺症や致命的な転機を避けるためには、腎代替療法による早期介入を考慮する必要があると考えられた。