

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.

(別紙様式2)

氏名	井本 効志
論文名	Corticosteroid suppresses urea-cycle-related gene expressions in ornithine transcarbamylase deficiency
論文調査委員	主査 九州大学 教授 大賀 正一 副査 九州大学 教授 田尻 達郎 副査 九州大学 教授 伊藤 隆司

論文審査の結果の要旨

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。申請者らは、本研究によって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された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発現レベルは、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。結論として、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は、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により、高アンモニア血症を誘発することが明らかになった。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は、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るため、有効でない可能性があり、後遺症や致死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。

以上の成績は、この方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。