

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 館 明日香

論 文 題 目

A proteome signature of umbilical cord serum

associated with congenital diaphragmatic hernia

(臍帯血プロテオーム解析による横隔膜ヘルニア児の特徴)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

高橋 義行 


名古屋大学教授

委員

内田 広夫 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

指導教授

梶山 広明 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 2

今回、先天性横隔膜ヘルニア (Congenital Diaphragmatic Hernia, 以下 CDH) 児において重要な予後因子である肺高血圧症 (Pulmonary Hypertension, PH) の病態解明を目的として、臍帯血清中のタンパク質を液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (liquid chromatography-mass spectrometry, 以下 LC-MS / MS) を用いて同定しデータベースにより解析を行った。LC-MS / MS の結果 697 個のタンパク質が同定され、そのうち 98 個が正常群と比較し CDH 群で 2 倍以上の発現量の差を示した。これらのタンパク質の内、補体 C1q (C1q) サブコンポーネント、補体 C5 が最も高い倍率変化を示した。またパスウェイ解析により補体および凝固カスケードが CDH における PH の病態生理に関連している可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. CDH 群で高い発現を示した C1q について、既に臨床で用いられている C1 インヒビター製剤による治療適応の可能性が考えられた。補体系は肺高血圧の病態に関与しているとされており、小児肺高血圧では補体 C3、C4 の測定が推奨されている。また C1q は高血圧性の動脈リモデリングや平滑筋過形成への関与が報告されている。C1 インヒビター製剤は血液製剤であり臨床において遺伝性血管性浮腫の発作時に使用されるが、周産期においては産褥期の羊水塞栓症に用いられている。C1 インヒビター製剤は妊娠中有益性投与となっており、CDH 児の胎内治療の新たな治療の可能性が示唆された。
2. 当院における CDH の取扱症例数は年 10-20 例程度である点、またそのうち約半数は心疾患及び他の先天性疾患の合併が認められたため isolated CDH として CDH 群に含めることができるものは非常に限られている点、また先行研究により既に isolated CDH 症例の臍帯血が使われており本研究開始時に使えた検体数が限られていた点より各群 4 例のみでの検討となった。
3. 出生した CDH 児の採血結果を調べた結果、白血球は平均値±標準偏差が $(10.95 \pm 2.72 \times 10^3 / \mu\text{L})$ であり、新生児の基準値 $(9 \sim 25 \times 10^3 / \mu\text{L})$ と比較して著明な増加は認められなかった。また炎症反応の指標となる CRP については CDH 群の 4 例とも測定値は 0 であった。このことから、補体および凝固カスケードは CDH による PH の病態に関与しているものの、子宮胎内での炎症との関連は認められなかった。



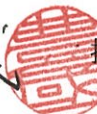

本研究は、CDH における PH の病態に対する治療法を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第	号	氏 名	館 明日香
試験担当者	主査	高橋 義行	副査 ₁	内田 広夫
	副査 ₂	豊岡 伸哉	指導教授	梶山 広明
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本研究で得られた結果の臨床応用の可能性について 2. 症例数が少ない理由について 3. 出生したCDH児の採血結果、特に炎症反応について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号	氏 名	館 明日香
試験担当者	主査 高橋 義行  副査 ₁ 内田 広夫  副査 ₂ 豊田 伸哉  指導教授 梶山 広明 		
<p>(学力審査の結果の要旨)</p> <p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>			