

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	西 村 理 沙
論文審査担当者	主 査	内科学	伊 藤 裕	
衛生学公衆衛生学	武 林 亨		眼科学	坪 田 一 男
臨床検査医学	村 田 満			
学力確認担当者：			審査委員長：武林 亨	
			試問日：平成27年12月28日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Low serum total bilirubin concentration in patients with type 1 diabetes mellitus complicated by retinopathy and nephropathy (網膜症および腎症を合併する1型糖尿病患者の血清総ビリルビン濃度は低値である)				
<p>糖尿病 (DM) 患者は酸化ストレスの亢進状態から血管内皮機能障害が引き起こされ、またビリルビンには抗酸化作用を有することが知られている。本研究では血清総ビリルビン値 (TB) は、1型糖尿病患者 (T1DM) の網膜症、腎症の発症・重症度と相関し、2型糖尿病患者 (T2DM) の網膜症の重症度と相関し、T1DMでは網膜症と腎症の重複合併で単独合併よりもTBは低値であることが明らかにされた。つまり、ビリルビンが保護的に働く可能性が示唆された。</p> <p>審査では断面研究であり原因と結果が逆である可能性、DM発症後にTBが低下する可能性、炎症でビリルビンが消費される可能性について問われた。TBは赤血球寿命に関与する遺伝子<i>G6PD</i>、ビリルビン代謝に関わる遺伝子<i>HMOX5</i>、<i>UGT1A1</i>などで規定されており、生涯不変である仮定で考えているが、指摘された点は、きわめて重要であり、今後前向き研究で明らかにしていく必要があると回答された。また罹病期間も合併症の発症に関係していたことより、合併症の発症時期とビリルビンの関係も検討したら面白いとのコメントがあった。網膜症におけるTBオッズ比がT1DMではT2DMに比べ1桁低値と分離した理由を問われた。原因は不明であるが、T1DMでよりビリルビンが効果を発揮している可能性があり、今後さらに大規模な検討をしたいと回答された。細小血管障害がHbA1c値と相関を認めなかった原因を問われた。HbA1c値は1回の測定結果であり、罹病期間中の血糖高値を反映していない可能性があるかと回答された。本研究の成果を生かした創薬の可能性を問われた。ビリルビン前駆物質ビリベルジンをdb/dbマウスに投与することで酸化ストレス亢進および腎症発症の抑制が見られ、また、ビリルビンと極めて類似した構造をもつフィコピリンの投与によりdb/dbマウスの腎症を改善する既報があると回答された。他の抗酸化マーカーについても検討したかを問われ、ビタミンCなどの測定は行っておらず、TBのみで検討したと回答された。ビリルビンが腎臓や網膜の局所でどのように抗酸化作用を発揮し、細小血管障害を抑制しているかを問われた。NADPHの抑制により細小血管障害を抑制すると考えられるが詳細な機序については基礎研究で解明する必要があると回答された。対象者にGilbert症候群 (GS) 患者が含まれている可能性を問われた。GSは全人口の2~7%を占め、GSが含まれている可能性はあるが、診断には低カロリー食試験など煩雑な試験が必要で、対象患者にはインスリン依存状態のDMも含まれており、リスクが高く診断は行っていないと回答された。時間断面研究でのROC解析でTBのCut-off値を出す意味を問われた。今後の前向き研究の参考値として目安になると考えていると回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、初めてTBとT1DMにおける細小血管障害との関連、TBとT2DMの網膜症の重症度との関連を明らかにし、ビリルビンは両合併症を共通の機序で抑制している可能性があることを明らかにした点で有意義な研究であると評価された。</p>				