

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	浅田礼光
論文審査担当者	主査	小児科学	高橋孝雄	
	内科学	伊藤裕	解剖学	仲嶋一範
	薬理学	安井正人		
学力確認担当者	岡野栄之		審査委員長	伊藤裕
			試問日	平成30年 6月12日
<b>(論文審査の要旨)</b>				
論文題名 : Tubular immaturity causes erythropoietin-deficiency anemia of prematurity in preterm neonates (尿細管未熟性は未熟児貧血の原因となる)				
<p>本研究では早産児が未熟児貧血を発症するメカニズムをマウスとヒト早産児データを用いて解析した。本研究により、早産児では未熟な尿細管の酸素消費量が少なく腎酸素濃度が高いために、低酸素誘導性の造血ホルモンであるエリスロポエチン (Erythropoietin, EPO) 産生が不足すること、未熟児貧血において prolyl hydroxylase inhibitor (PHDi) がEPO産生増加を介して未熟児貧血を改善すること、が示された。</p> <p>審査では、まずEPO産生細胞の由来について問われ、一次造血では神経管および神経堤細胞がEPOを産生、二次造血開始から出生までは神経堤とは異なる系譜の肝細胞がEPOを産生、出生後は胎児期に腎臓に遊走した神経堤細胞が主たるEPO産生細胞である、と回答された。次に、出生後も肝臓におけるEPO産生を継続させることで未熟児貧血を治療可能か問われ、出生後に肝臓のEPO産生が減少するのは肝臓に流入する動脈血の酸素分圧が上昇するためであり、PHDiにより低酸素誘導因子を安定化させれば、腎臓のみならず肝臓のEPO産生も増加させることが可能であると回答された。PHDiを使用した場合に想定される副作用について問われ、PHDiは低酸素誘導因子を介して血管内皮増殖因子の発現を増加させるため、未熟児網膜症を増悪させる可能性があるかと回答された。マウスにおける一過性貧血の生理的な意義について質問され、マウスの生理的貧血を薬剤で治療し高度の赤血球增多症にすると血管新生が障害されることから、生理的貧血は血管新生を促進する可能性があるかと回答された。EPO産生細胞が尿細管細胞の酸素消費量を感知する機序について問われ、酸素の拡散能を考慮すると、尿細管酸素消費量が多い領域一帯で酸素濃度が低くなると推測されるが、それをEPO産生細胞がどのように感知しているのかについては今後の検討課題であると回答された。未熟児貧血におけるEPO産生細胞数の関与について質問され、低酸素刺激が欠如していればEPO産生細胞数に関わらずEPOを産生できないため、その重要性は低いと回答された。最後に、EPO産生細胞の成熟が未熟児貧血の自然緩解に関与しているか、低酸素刺激がEPO産生細胞の成熟には必要なのではと質問され、いずれについても今後の検討課題であると回答された。</p> <p>以上、本研究は未熟児貧血の発症に関し新たな機序を提示しPHDiの治療応用可能性を示した点において、有意義な研究であると評価された。</p>				