

氏 名 李 紅
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第337号
学位授与年月日 平成22年3月18日
審査委員 主査 教授 小林 裕太
副査 教授 吉田 正人
副査 教授 木下 芳一

論文審査の結果の要旨

小児期に発熱性急性脳症を起こすことがあるが、その多くの病態はまだ不明である。一方、脂肪酸 β 酸化異常症 (FAOD) 患者は、安定時は正常と同様の生活をしていても、感染などを契機に急性脳症様発作を起こすことが知られている。申請者は、発熱性急性脳症とFAOD患者の急性脳症の類似点に着目し以下の研究を行った。FAOD患者の皮膚線維芽細胞に、パルミチン酸を添加して37℃及び41℃で培養し、細胞内で生成されるアシルカルニチン (AC) をタンデムマスで測定して β 酸化能を評価した。37℃培養の中鎖脂肪酸代謝異常症 (MCAD欠損症) では正常対照に比べ、オクタノイルカルニチン (C8) 等が増加し、一方長鎖脂肪酸代謝異常症 (VLCAD欠損症) ではパルミトイルカルニチン (C16) 等が増加した。次に41℃培養の正常対照とMCAD欠損症ではアセチルカルニチン (C2) が増加し、中鎖由来のACは減少した。一方VLCAD欠損症では、高熱下でC2が上昇し中鎖ACが低下したが長鎖AC (C16) は上昇した。この事実は、高温下では β 酸化系は全般的に活発化するものの、長鎖脂肪酸 β 酸化系に脆弱性のある個体では高温下で β 酸化が抑制される可能性のあることを意味する。さらに高脂血症治療薬であるBezafibrate存在下でVLCAD欠損細胞を培養したところ代謝プロフィールは改善した。ところがBezafibrate存在下で41℃培養したところ、疾患の有無にかかわらず全てのACが著減した。申請者はこの原因を検討し、この条件下では細胞が著しく脱落することを突き止めた。よって高熱時でのこれらの薬剤使用には注意を要する。本研究成果は、小児の発熱性急性脳症の機序解明、FAOD患者に対する治療戦略において貢献するところが大きいと認められる。