

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第242号		学位申請者	原口 浩一
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学)
	副査	堀内 正久	副査	高嶋 博
	副査	東 美智代	副査	岡本 康裕
<p>主査および副査の5名は、平成25年3月18日、学位申請者 原口 浩一 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 血清ヘプシジン濃度の測定系が確立していないのはなぜか。 (回答) ヘプシジンは4つのジスルフィド結合を持つ特殊な構造で、抗体作成が困難であるためと考えられている。</p> <p>質問2) 多発性骨髄腫の臨床分類のInternational Staging System (ISS) 分類において血清β2MGと血清ALB値を用いるのはなぜか。また、尿でなく血清のβ2MGを使用するのはなぜか。 (回答) ISS分類の報告では、血清β2MGは血清ALB値とともに最も強力な多発性骨髄腫の予後不良因子である。また、尿中β2MGは腎障害の指標としてよく知られているが、血清β2MGは腎機能だけでなく、腫瘍量や免疫能も反映するため、多発性骨髄腫の予後予測因子として血清β2MGは尿中β2MGよりもより優れていると考えられる。</p> <p>質問3) エリスロポエチンとプロヘプシジンとの相関は検討しなかったか。 (回答) 本研究ではエリスロポエチンは測定せず、検討していない。</p> <p>質問4) 経過中のプロヘプシジン値の変動は検討しなかったか。 (回答) 経過中のプロヘプシジン値は検討していない。</p> <p>質問5) Ccrは簡易測定法を用いたのか。Ccrは体重補正をしたか。蓄尿によるCcrと簡易Ccrとの差はあるのか。 (回答) Ccrは性、年齢、体重、血清クレアチニン値を用いたCockcroft-Gault式による簡易法を用いて算出したため、体重補正している。血清クレアチニン値は筋肉量に左右されるため、筋肉量が少ないやせた人は、見かけ上簡易Ccrは高くなるため、蓄尿によるCcrの方が腎機能を正確に反映する。</p> <p>質問6) TNF-αなど炎症性サイトカインと多発性骨髄腫の予後との関連はどうか。 (回答) IL-6、TNFα、IL-1βの血清濃度は、予後と関連しなかった。</p> <p>質問7) サイトカインのカットオフ値はどのように設定したか。 (回答) 測定マニュアルに記載されているそれぞれのサイトカインの基準値に設定した。</p> <p>質問8) ALP値が高値であれば骨病変があり、予後が不良であると言えるか。 (回答) ALP値が高値でも骨病変を認めない例があり、またALP高値群と正常値群とでは予後に有意差はなかった。</p> <p>質問9) 今回の検討ではCcrとプロヘプシジンは相関したか。 (回答) Ccrとプロヘプシジンは相関しなかった。</p> <p>質問10) 血清プロヘプシジンの基準値はいくらか。また血清プロヘプシジン値のカットオフ値を110 ng/mlに設定した理由はなぜか。 (回答) 血清プロヘプシジン濃度の基準値は確定していない。健常人プロヘプシジン値の中央値から標準偏差を引いた値110 ng/mlは、生存率を最も明確に区別できたため、今回の検討ではこの値をカットオフ値とした。</p>				

最終試験の結果の要旨

質問 1 1) コントロール群 18 名はどのような対象者か。健常人のプロヘプシジンの中央値はいくらか。

(回答) 健康成人ボランティアを対象とし、健常人のプロヘプシジン中央値は 130.8 (ng/ml) であった。

質問 1 2) 一般に、Durie & Salmon (DS) 分類と ISS 分類は関連するか。また、対象患者ではどうか。

(回答) DS 分類 II 期の症例 7 例はすべて ISS 分類 I 期に分類されたが、DS 分類 III 期の症例 32 例は ISS 分類 I 期 8 例、II 期 11 例、III 期 13 例に分類された。DS 分類と ISS 分類は関連するが、関連性は弱いと考えられる。

質問 1 3) 治療反応性にプロヘプシジンやその他の臨床検査値は関連するか。

(回答) 治療反応に関する検討は行っていない。

質問 1 4) 骨髄形質細胞比率はどのように決定したか。

(回答) 病理所見及び骨髄穿刺による塗抹標本の鏡検により求めた。Dry tap 例もあったが、骨髄形質細胞比率が決定できない症例は無かった。

質問 1 5) 血清プロヘプシジン低値が予後不良に寄与する機序をどのように考えるか。

(回答) プロヘプシジンは肝臓で産生される蛋白であり、全身状態不良の場合、肝臓での産生が低下し、予後不良と関連した可能性があるが、肝臓で産生されるアルブミンと比較してより予後と関連する理由は不明である。

質問 1 6) 今回の検討で、移植症例や新規薬剤を使用した症例は存在したか。

(回答) 全症例において従来の化学療法が行われ、移植療法や新規薬剤を使用した症例は無かった。

質問 1 7) Ccr で 2 群に分けた場合、2 群間でプロヘプシジン値には有意差があるが、Ccr とプロヘプシジン値に相関はない。どちらに意味があるといえるか。

(回答) いずれにも意味があると考ええる。Ccr とプロヘプシジン値は弱い関連と考えられる。

質問 1 8) クレアチニンにより 2 群に分けた場合のプロヘプシジン値に差があるか。

(回答) クレアチニン値で 2 群に分けた場合の、プロヘプシジン値に差はなかった。

質問 1 9) 肝臓内で産生されるプロヘプシジンを血清中で測定することに意味があるのか。

(回答) プロヘプシジンは分泌蛋白で、鉄代謝を制御するヘプシジンの前駆体であることから、血清中濃度を測定することは意義があると考えた。また、肝組織と比較して採取に侵襲性が少ない血清を用いた検討は意味がある。

質問 2 0) 小腸内で三価鉄が二価鉄となるが、腸内の酸性度が関与しているのか。

(回答) 胃内酸性度低下により三価鉄の遊離が減少し、結果的に二価鉄への還元は低下すると考えられている。

質問 2 1) ヘプシジン産生に BMP を介した経路が関与するとあるが、ALP 分画は検討したか。

(回答) ALP 分画は検討していない。

質問 2 2) プロヘプシジンとヘプシジンが相関しないのはなぜか。

(回答) プロヘプシジンからヘプシジンへの転換制御に鉄動態が関与し、プロヘプシジン産生には鉄の動態は関連しないことが予想されるが、明確な報告はない。

質問 2 3) プロヘプシジン濃度と肝機能は関連するか。

(回答) プロヘプシジン値は ALP 以外の肝障害マーカーや肝合成能とは関連しなかった。

質問 2 4) ヘプシジンが予後と関連する報告はあるか。

(回答) 現時点ではヘプシジンが疾患の予後と関連する報告はない。

質問 2 5) 多発性骨髄腫の貧血にプロヘプシジンはどの程度関与するか。

(回答) 今回の研究では、多発性骨髄腫の貧血にプロヘプシジンは関与しないと考えられた。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。