

## 最終試験の結果の要旨

報 告 番 号	甲 第 号	氏 名	原 田 美 貴 子
学力の確認担当者	主 査 駒津 光久 副 査 今村 浩 ・桑原 宏一郎		
<p>(最終試験の結果の要旨)</p> <p>最初に主査は、「原田 美貴子」に本研究の概略を述べさせた。次いで、主査・両副査と「原田 美貴子」との間に次のような 質疑応答が行われた。</p> <p>問：血清シスタチン C 値に男女差が生じるのはなぜか。腎機能を介した違いか、それとも別の理由なのか。</p> <p>答：一般的には、血清シスタチン C はクレアチニンと比較すると筋肉量に依存しないため、性差が少ないと書かれている文献が多い。しかし、成人においてはシスタチン C の基準値は男性の方がやや高く記載されており（金コロイド凝集法：男性 0.63-0.95mg/L、女性 0.56-0.87mg/L）、また 12 歳以上の小児においては、男子の方が女子より高値である。シスタチン C は低分子の血清蛋白質であり、house-keeping-gene によりコードされ炎症や細胞外の影響を受けにくく、産生量が一定とされ、生体内に広く存在している。血中の蛋白質とも結合せず、腎糸球体で濾過され、ほとんどが近位尿細管で再吸収される。アミノ酸に分解され、血中に戻ることはないため、GFR に依存するものと言われている。シスタチン C はあらゆる臓器で発現しているが精囊で最も多かったと記されている文献が見られた。シスタチン C で性差が見られた原因を明らかに記したものはなかったが、上記の機序の中では産生量に男女差があるのではないかと推察する。</p> <p>問：Table 1 において男児で総蛋白、BUN が高く、女子で LDL-C が高かった理由は何か。</p> <p>答：総蛋白、BUN、LDL-C とも小児において一般的に性差が生じると明記された文献は見られなかった。</p> <p>ある文献の日本人中学生の実測値では、男児と比較し女児の方が高値であるという記載は見られた。</p> <p>本研究において、総蛋白、BUN で性差がついた理由は明らかでないが、本研究の対象となった生徒は、全国平均に比較すると女子ではやや肥満度が高く、それが LDL-C の高値と関連していたのではないかと推察する。</p> <p>問：長野県の 3 地域（都市部、農村部、山間地）はどこを示しているのか。</p> <p>答：都市部：松本市、農村部：松川村、山間地：小川村 とした。</p> <p>問：シスタチン C－尿酸－脂質異常との関連は、腎機能を介した機序であるのか、臓器障害や代謝障害を介した機序であるのか、栄養的な問題なのか。</p> <p>答：本研究において当初シスタチン C を用いたのは、小児でも軽微な腎機能障害を生じていることが他のリスクと関連していることを示したいという目的であった。</p> <p>一般的にシスタチン C は腎機能とよく相関するという事は示されているが、シスタチン C を腎機能のマーカーとして用いるには、本研究においても可能ならばインスリンクリアランスなどより精密な方法で腎機能との相関を示すべきであったと考える。結果として、本研究においては、シスタチン C を測定し尿酸値と組み合わせることで背景にある代謝障害や栄養状態を評価するという意味合いが強かったと考える。</p>			

問：シスタチン C と尿酸値が両方高い群で小児のメタボリックシンドロームを持つ割合は高いのか。

答：全体的に小児のメタボリックシンドロームの診断基準を満たす被験者は少なく、シスタチン C と尿酸値が両方とも高い群で特に多いという結果ではなかった。

問：尿酸の生体の中での存在意義は何か。

答：尿酸は生体内において抗酸化作用を発揮すると言われている。臨床では、高血圧患者において心血管事故のリスクが上昇する血清尿酸値を女性 6.2mg/dL 以上、男性 7.5mg/dL 以上としているが、男性 4.5mg/dL 未満、女性 3.2mg/dL 未満から再び心血管事故が増加する J カーブ現象が存在すると言われている。

問：基礎実験の範囲では尿酸が直接肝臓に働いて中性脂肪をあげる機序が存在するようだが、そのような直接的な関係は今回の研究では想定していないのか。

答：肝臓でインスリン抵抗性により解糖系が障害されると、側副経路のペントース・リン酸系が活性化され、プリン体合成が促進される。また解糖系の中間体である、ジヒドロキシアセトンリン酸がグリセロール-3-リン酸となり、脂肪酸と結合し中性脂肪となる。このことから、尿酸と中性脂肪が共に高値となっている場合に背景にインスリン抵抗性が関係している可能性があるのではないかと考えた。尿酸が高値であることが中性脂肪を上昇させる機序については、今回の研究においては想定していなかった。ただ、後天的な高尿酸血症・メタボリックシンドロームモデルラットに対する研究で、プリン体が尿酸に代謝される過程で働く、キサンチンオキシダーゼを阻害するフェブキシostatットの投与が中性脂肪濃度やインスリン濃度を有意に低下させることが報告されており、直接かどうかは明言できないが、尿酸高値が中性脂肪を上げる機序と関連しているかもしれない。

問：Table4 のシスタチン C と尿酸値により群分けした際に、各群で高感度 CRP に差はなかったのか。

答：動脈の炎症や硬化を反映し、シスタチン C と尿酸が共に高値の群で高感度 CRP が上昇することを期待したが、今回の研究ではそのような結果は得られなかった。

問：小児で TG/HDL-C が高いことは、本当に長期的に予後が悪化するのか。

答：横断的にメタボリックシンドロームやインスリン抵抗性 (HOMA-IR)、心肥大との関連を示した研究は散見されたが、小児に対し長期的に組織的な変化や疾患の発症を示した研究は見られない。TG/HDL-C は small-dense LDL と関連すると言われているが、小児、若年者において、TG/HDL-C が高値であることと、頸動脈-大動脈間脈波伝播速度 (carotid-femoral pulse wave velocity: PWV) で評価された動脈硬化とが関連するとの報告があり、長期的な予後が悪化する可能性が高いと考える。

問：尿酸値が高いことは尿酸排泄が悪い人がいる。家族性に高いというのはどういったメカニズムに差があると考えているか。

答：近位尿細管、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞に URAT 1 などの尿酸トランスポーターが発現しており、血中尿酸値が高いと細胞内に取り込まれる尿酸の量が多くなるという機序がある。尿酸排泄に関係するこれらのトランスポーターの発現に差があるのではないかと考える。

問：今後シスタチン C と尿酸が高値で、脂質代謝異常の可能性のある群にどのような介入をしていけばよいか。

答：一般の小児においてインスリン抵抗性を厳密に評価したり、尿酸排泄の問題にアプローチするのは困難である。

果糖はインスリン作用を介さずに肝臓に取り込まれ、プリン体の合成を促進するが、尿酸値が高値の小児に対しては、果糖を多く含む清涼飲料水の摂取を控えるなどの指導を行うことを提案する。

以上のように質問に対する応答は概ね適切であり、本研究の遂行に十分な学力を有しているものと認めた。