京都大学	博士（医学）	氏　名	小林　望美
論文題目	Index of the Systemic Balance of End Products of Glucocorticoid Metabolism in Fresh Urine from Humans　- Its Potential Usefulness in the Evaluation of Obesity-related Diseases – (随時尿を用いた細胞内グルココルチコイド最終代謝産物指標の肥満に関連する病態評価における有用性)		

（論文内容の要旨）

組織特異的なグルココルチコイド(GC)代謝の異常 が 肥満や糖脂質代謝異常の病態に関与する可能性が注目されている。酵素、11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1（11β-HSD1）は細胞の中で不活性型のコルチゾンを活性型のコルチゾールに変換する作用を有し、肝臓や脂肪組織に高濃度に発現している。一方、細胞内 GC 不活性化酵素 11β-HSD2 は水・電解質代謝に関わる腎臓や汗腺、大腸などの臓器に高濃度に発現している。脂肪細胞における 11β-HSD1 の発現は PPARγアゴニストによって抑制され、肥満の脂肪組織においては 11β-HSD1 の遺伝子発現や酵素活性は上昇し、肝臓においては 11β-HSD1 酵素活性は低下するとの報告が多い。全身における細胞内グルココルチコイド活性化の程度は 活性型、不活性型　其々の最終代謝産物の比率、allo-tetrahydrocortisol(allo-THF)+THF / tetrahydrocortisone(THE) を尿で測定することにより推測出来るが、この比率(urinary ratio)の病態における意義には不明点が多かった。本研究では GCMS 法を用いて urinary ratio を精密に測定し、肥満や糖脂質代謝異常における臨床的意義を検討した。健常人では urinary ratio に日内変動は観察されず、随時尿および蓄尿試料で明らかな差を示さず、同一個人の初回採尿および 1 ヶ月後の採尿でも urinary ratio に変化を認めなかった。urinary ratio の安定性と再現性が確認できたため、以下の検討は随時尿を用いて行った。健康診断を受検した男性 201 名の検討において urinary ratio は正規分布を示し、urinary ratio と体格指数（BMI、ウエスト周囲長）、肝酵素（AST、ALT）との間には有意な負の相関が認められた。肝生検を行って病理組織学的に非アルコール性脂肪肝炎（NASH）と診断された症例における urinary ratio(0.84±0.07)は対照健常者(1.23±0.07)に比べて有意に低値を示した。本研究では 2 型糖尿病患者に対して食事療法 20 kcal/kg/日(1200～2000 kcal/day)のみを行った 10 例と糖尿病治療薬ピオグリタゾンによって治療した症例 17 例における urinary ratio の変化を検討した。食事療法群では urinary ratio に有意な変化は認められなかったが(0.92±0.12→0.88±0.09)、糖尿病治療薬 ピオグリタゾン（PPARγアゴニスト）投与を行って糖尿病が改善した 9 例では治療前後で urinary ratio が有意に低下した(1.13±0.12→0.92±0.08) (P= 0.0014)。urinary ratio は肥満に伴って低下し、脂肪肝を有する症例で低下した。また、脂肪組織における PPARγの活性化が urinary ratio の低下に反映される場合がある可能性が示唆された。今後、随時尿を用いて評価できる新しい臨床マーカーとしての診断的意義の解明が期待される。

（論文審査の結果の要旨）

組織特異的なグルココルチコイド代謝の異常が肥満や糖脂質代謝異常の病態に関与する可能性が注目されている。全身における細胞内グルココルチコイド活性化の程度は活性型コルチゾール、不活性型コルチゾン　それぞれの最終代謝産物の比率(THF+allo-THF / THE）を尿で測定することにより推測出来る。本研究では この比率(urinary ratio)を GCMS 法で測定し、肥満や糖脂質代謝異常における病態的意義を検討した。健常人における urinary ratio は随時尿および蓄尿試料で安定した値を示し、日内変動は観察されなかった。201 名の健康診断受検男性において urinary ratio は正規分布を示し、体格指数と負に相関した。組織学的に診断された非アルコール性脂肪肝炎 7 症例における urinary ratio は対照健常者に比べて有意な低値を示した。2 型糖尿病患者 10 例に対する 2 ヶ月間の食事療法では urinary ratio に変化は観察されなかったが 糖尿病治療薬ピオグリタゾン内服によって明らかな糖尿病の改善を認めた 2 型糖尿病患者の 9 例では治療前後で urinary ratio が有意に低下した。urinary ratio が肥満に伴う脂肪組織や肝臓の機能異常、ピオグリタゾン治療に関連して変動する可能性が示唆された。以上の研究は urinary ratio の臨床的意義の解明に貢献し、肥満症病態の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 21 年 2 月 2 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降