

京都大学	博士（医学）	氏名	諫田 淳也
論文題目	Analysis of serum hepcidin in hematopoietic stem cell transplantation (造血幹細胞移植における血清ヘプシジンの解析)		
(論文内容の要旨)			
肝臓から産生されるペプチド・ホルモン、ヘプシジンは、鉄代謝において中心的役割を担っており、その産生は、鉄および炎症性サイトカインにより正の制御を受けている。さらに、造血に関連する未知の液性因子により負に制御されている可能性が示されており、サラセミア患者では growth differentiation factor-15 (GDF-15) がその造血関連因子の候補として考えられている。造血幹細胞移植においては、移植前の体内鉄の過剰蓄積と治療関連合併症との関連が指摘されている。しかしながら、これまで血清ヘプシジンの測定が困難であったため、移植前後の鉄代謝制御機構は十分には明らかにされていない。本研究では、新規に開発された血清ヘプシジン測定法 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry-based assay 法) 等を用いて移植前後の鉄代謝制御機構を解析し、ヘプシジン値の臨床的意義を検討した。 まず、移植後におけるヘプシジンの制御を明らかとするため、造血器腫瘍患者 31 名の移植前後の鉄動態、炎症、造血能の評価を行なった。移植前血清ヘプシジン値は健常人 (mean ± SD; 19.7 ± 11.0 ng/ml) と比較し有意に高値であり (48.2 ± 71.5 ng/ml)、移植 1 週間後にはピーク値を認め (172.9 ± 115.7 ng/ml)、その後、次第に低下する傾向を示したが、その低下の程度は症例により異なった。そのため、移植 4 週間後の血清を用いて、ヘプシジンに影響を及ぼす可能性がある因子を測定し、ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析を行った。その結果、血清ヘプシジン値は造血能の指標である網赤血球数あるいは可溶型トランスフェリン受容体値とのみ非常に強い負の相関を示していたが、GDF-15 との相関は認められなかった。以上より造血幹細胞移植後においては、ヘプシジンは鉄代謝や炎症による制御より、造血関連因子による負の制御を強く受けており、また、その造血関連因子は、従来報告されている GDF-15 とは異なることが明らかとなった。 次に、移植前血清ヘプシジン値と同種造血幹細胞移植後の早期感染合併症との関連を検討した。対象は、造血器腫瘍に対して同種移植を受けた患者 55 名。患者をヘプシジン高値群 (<50 ng/ml; n = 38) と低値群 (≥50 ng/ml; n = 17) に分類し、起因菌が同定された細菌感染症の累積発症頻度を 2 群間で比較検討した。細菌感染症の累積発症頻度は、ヘプシジン低値群と比較して高値群において有意に高かった (11% vs 65%; P < 0.001)。コックス回帰分析を用いて多変量解析を行なったところ、血清ヘプシジン高値群は低値群と比較し、細菌感染症のリスクが 28 倍高いことが明らかとなった (ヘプシジン低値群を reference としたヘプシジン高値群のハザード比, 28.46 [95%信頼区間, 2.51-323.34] ; P = 0.007)。このことは移植前血清ヘプシジン値が、同種造血幹細胞移植後の早期細菌感染症を予測する極めて有用なバイオマーカーとなる可能性を示唆している。 以上の研究により、造血幹細胞移植後においては、血清ヘプシジン値は造血能と強く負に相関して推移することが明らかとなった。また移植前ヘプシジン値の測定が、移植後の早期細菌感染症の予測に有用である可能性が示唆された。細菌感染症予防のための一律的な抗菌薬投与は、耐性菌の出現、拡大を助長するため推奨されないが、移植前ヘプシジン値を指標とし、細菌感染症の高リスク群に限定した抗菌薬の予防投与は、安全に移植治療を行うための新たな治療戦略となり得る。			

(論文審査の結果の要旨)			
肝臓から産生されるペプチド・ホルモン、ヘプシジンは、鉄代謝において中心的役割を担っており、その産生は、鉄および炎症性サイトカインにより正の制御を受けている。さらに、造血に関連する未知の液性因子により負に制御されている可能性が示されている。造血幹細胞移植においては、移植前の体内鉄の過剰蓄積と治療関連合併症との関連が指摘されているが、これまで血清ヘプシジンの測定が困難であったため、移植前後の鉄代謝動態は十分には明らかにされていなかった。本研究では、新規に開発された血清ヘプシジン測定法 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry-based assay 法) 等を用いて移植前後の鉄代謝動態を解析し、ヘプシジン値の臨床的意義を検討した。 まず、造血幹細胞移植後においては、ヘプシジンは鉄代謝や炎症による制御より、むしろ造血関連因子による負の制御を強く受けていることを示した。さらに、その造血関連因子は、従来報告されているGDF-15とは異なることを示した。次に、移植前血清ヘプシジン値と同種造血幹細胞移植後の早期感染合併症との関連を検討した。その結果、ヘプシジンが移植後の早期細菌感染症を予測する極めて有用なバイオマーカーとなる可能性が示された。 以上の研究は、移植前後の鉄代謝動態の解明に貢献し、さらに移植における細菌感染症発症の高リスク患者の抽出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12月24日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、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			