

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2823 号	氏名	関 祥孝
審査担当者	主 査	鹿 毛 政 義	(印)
	副主査	八 木 美	(印)
	副主査	光 山 慶	(印)
主論文題目： Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1 (AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment (SRD5B1(AKR1D1)遺伝子変異を伴う新生児の胆汁うっ滞患者の2例：ケノデオキシコール酸療法時の診断と胆汁酸プロファイル)			

審査結果の要旨 (意見)

3-oxo- Δ^4 -steroid 5 β -reductase 欠損症 (5 β -reductase 欠損症) は胆汁酸代謝異常症の一つであるが、まれな疾患であり、その病態や自然歴は不明な点が多く、より多く症例を集積し、解析する必要がある。本研究では、SRD5B1 にヘテロ接合体および複合ヘテロ接合体の変異を伴う 5 β -reductase 欠損症の 2 例を診断し、詳細に検討を加えている。肝障害が悪化する前に、ケノデオキシコール酸 (CDCA) を用いた一次胆汁酸療法が有効であり、さらに、1 例では薬剤中断にも関わらず、肝機能が維持されたことも報告されている。本論文の内容は、今後の 5 β -reductase 欠損症の病態解明や治療法を検討する上で意義ある新たな知見と考えられ、学位論文として極めて価値の高いものであると判断する。

論文要旨

胆汁うっ滞を伴う 2 例の日本人乳児から胆汁酸代謝異常症の一つである 3-oxo- Δ^4 -steroid 5 β -reductase 欠損症 (以下 5 β -reductase 欠損症) の児を診断した。2 例ともガスクロマトグラフィ法にて血清中及び尿中の 3-oxo- Δ^4 胆汁酸等の特異的な異常胆汁酸を検出し、SRD5B1(AKR1D1)遺伝子解析にて 1 例はヘテロ変異 (R266Q)、1 例は複合ヘテロ変異 (G223E/R261C) を認めたことから診断を確定した。2 例とも一次胆汁酸であるケノデオキシコール酸 (CDCA) の内服を開始し改善にいたった。現在でも発達・発育は問題なく、また肝機能検査も正常である。2 例のうち 1 例については、1 ヶ月間 CDCA の内服を中止したところ異常胆汁酸の増加にもかかわらず肝機能の増悪を示さなかった。5 β -reductase はステロイドホルモン代謝にも関わることから、尿中ステロイド分析を行ったが 5 β -tetrahydrocortisol、5 β -tetrahydrocortison は低値のままであった。理由については肝内のトランスポーターの成熟などが要因として考えられる。