

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19655

研究課題名(和文)小児期の尿中コプロポルフィリン(UCP-)/(UCP-+UCP-)比

研究課題名(英文)The ratio of urinary coproporphyrin in pediatric period

研究代表者

近藤 園子(Kondo, Sonoko)

香川大学・医学部・助教

研究者番号：70437680

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 400,000円

研究成果の概要(和文)：尿中コプロポルフィリン比(以下UCP比)の平均値は生後6ヶ月未満の群で0.47、生後6ヶ月から1歳未満の群で0.21、1歳の群で0.17、2歳の群で0.13、3歳の群で0.21、4歳以上の群で0.27であった。生後半年未満の児において、日齢とUCP比の相関が有意でなかったのに対し、修正在胎週数とUCP比の間には相関がみられた。また、早産児を含む新生児・乳児の計30名で正期産児群、早産児群にわけて検討したところ、生後日齢とUCP比に関しては正期産児群で負の相関を認めしたが早産児群では認めず、修正在胎週数とUCP比に関しては正期産児群で負の相関を認めしたが早産児群では認めなかった。

研究成果の概要(英文)：The ratio of urinary coproporphyrin to total urinary coproporphyrin and (UCP [/ (+)]) was analyzed by age group. The mean UCP [/ (+)] was 0.47 at 0-6 months, 0.21 at 6 months to 1year, 0.17 at 1year, 0.13 at 2 years, 0.21 at 3 years and 0.27 at >4 years of age. In the infants < 6 months old, no significant correlation was noted between postnatal age and UCP [/ (+)], whereas a significant inverse correlation was noted between corrected gestational age and UCP [/ (+)]. Also, significant inverse correlation was observed between postnatal age and UCP [/ (+)] in term infant group, while no significant inverse correlation was observed in preterm infant group. Furthermore, while no significant inverse correlation was seen in preterm infants group, significant inverse correlation was seen between corrected gestational age and UCP [/ (+)] in term infant group.

研究分野：胎児・新生児学

キーワード：UCP比 正期産児 早産児 MRP2

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景

薬物の肝細胞への取り込みやその代謝産物の排泄に関する発達の研究はなされていない。

薬物の肝細胞への取り込みや排泄に関わる代表的なトランスポーターとして、ABC トランスポーターがあり、ヒトABC トランスポーターのうちABCB6, ABCG2, ABCC1, ABCC2 がポルフィリン生合成やヘム代謝に密接に関与している。ABC トランスポーターのスーパーファミリーには、有機イオン輸送体、有機アニオン輸送体、P-糖タンパク質(MDR1)や多剤耐性関連タンパク質(MRP)などがあり、MRPは1-9の分子種が知られ、肝細胞から胆汁への排泄に関与している。基質特異性として、MRP1が主として中性ないし塩基性物質を基質としているのに対して、MRP2/ABCC2はグルクロン酸、硫酸およびグルタチオン等の抱合体や有機陰イオン等の比較的水溶性の高い物質を基質としている。また、ABCC2遺伝子変異はヒトでの先天性欠損症であるDubin-Johnson症候群の原因として知られている。

これらのトランスポーターの発達の变化をヒトで検討する場合、小児を対象とした比較的非侵襲的な検討方法としては、尿、血液、便などに含まれる、指標となる物質を測定する方法が望ましい。

一方、ビリルビンのもととなるヘムの生合成過程の中間代謝産物のポルフィリンには、ウロポルフィリン、コプロポルフィリン、プロトポルフィリンが存在する。コプロポルフィリンには4つの異性体がありその中でもコプロポルフィリンIとコプロポルフィリンIIIは自然界で主要なものであり、尿中コプロポルフィリン(UCP-I)/(UCP-I+UCP-III)比(以下UCP比)はヘム生成過程の異常や胆汁分泌機能の信頼性のあるマーカーとして利用されている。

直接ビリルビン排泄障害を認める

Dubin-Johnson症候群において、UCP比が、80%より大になることが報告された。健康成人においてABCC2遺伝子多型とUCP比との関連を認め、UCP比はMRP2/ABCC2活性のバイオマーカーになると結論付けられた。これらの研究より、UCP比を測定し発達の検討することにより、MRP2/ABCC2の発達の变化が類推できるとの結論に至った。閉塞性黄疸が発症し易い新生児期においてMRP2/ABCC2の病態生理的状态が判明すれば、その予防法や治療の効果判定、新生児期における薬物の適正使用に利用できると考えられ、さらに、新生児期を含む小児期の様々な時期に得られたデータにより基準値が設定できれば、UCP比の基準値を設定することにより比較的非侵襲的に診断の補助として利用できると考えた。

2. 研究の目的

小児期におけるMRP2/ABCC2活性の発達の变化に関する報告はなく、特に新生児期におけるMRP2/ABCC2活性については不明な点が多い。我々は、さまざまな小児期、特に新生児期におけるUCP比を測定し、MRP2/ABCC2活性の発達の变化を類推することを目的とした。さらに、それによって得られたデータをもとに小児期、特に新生児期におけるUCP比の基準値を設定し、病態生理的意義を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

尿中コプロポルフィリン(UCP-I)、(UCP-III)の測定波長、励起波長、移動層のグラディエント、流速など解析条件の設定を行いHPLC(高速液体クロマトグラフィー)による測定系の確立を行った。

また、当院の小児科外来を受診もしくは小児科病棟に入院した児、および院内保育園に通園している児の保護者に研究への協力を依頼し、同意を得られた児より尿を採取し、HPLCを用いてUCP比を測定した。対象は日齢1~15歳(在胎37週末満で出生した早産

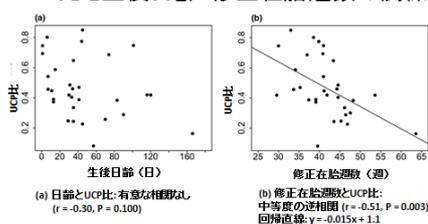
児 14 名を含む) で総サンプル数は 113 であった。明らかな肝疾患や腎疾患、尿路感染を罹患している児は除外した。測定した UCP 比について解析を行った。統計解析ソフトウェアには R version 3.1.0 を使用した。

4. 研究成果

(1) 日齢 1 の新生児から 15 歳までの小児での UCP 比

UCP 比の平均値は生後 6 ヶ月未満の群で 0.47 (n = 31)、生後 6 ヶ月から 1 歳未満の群で 0.21 (n = 4)、1 歳の群で 0.17 (n = 18)、2 歳の群で 0.13 (n = 16)、3 歳の群で 0.21 (n = 9)、4 歳以上の群で 0.27 (n = 35) であり、出生時から一度低下した後に上昇して成人値に近づく傾向がみられた。また、生後半未満の児において、日齢と UCP 比の相関が有意でなかったのに対し、修正在胎週数と UCP 比の間には相関がみられ、相関係数は -0.51 (p = 0.003) であった。

UCP 比と生後日齢・修正在胎週数の関係



(2) 早産児と正常産児での UCP 比

平成 25 年 4 月～9 月の期間に当院の外来を受診、もしくは NICU または小児科一般病棟に入院中であった早産児を含む新生児・乳児の計 30 名で検討した。正常産児群 (n=15)、早産児群 (n=15) で検討し、在胎週数は正常産児群で 37.3-41.1 週、早産児群で 25.3-36.4 週であった。尿検体採取日の日齢 (中央値) は正常産児群で 1-70 (31)、早産児群で 1-120 (45)、尿検体採取時の修正在胎週数は正常産児群で 38.6-47.6 週、早産児群で

29.6-53.6 週であった。明らかな肝・腎疾患、尿路感染症の児は除外した。

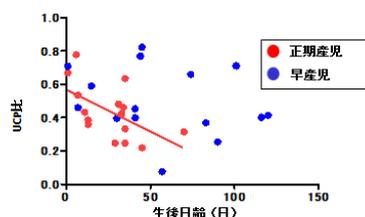
生後日齢と UCP 比

・正常産児群で負の相関を認めた (r=-0.57; p=0.03) が早産児群では認めず (r=-0.24; p=0.39)、早産児では正常産児よりも生後ゆるやかに ABCG2 トランスポーター活性が発達する可能性が示唆された。

修正在胎週数と UCP 比

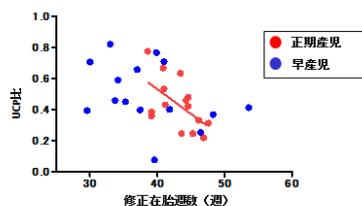
・正常産児群で負の相関を認めた (r=-0.57; p=0.027) が早産児群では認めず (r = -0.37; p=0.18)、正常産児群と早産児群での適応の差が影響している可能性があると考えられた。

UCP 比と生後日齢の関係



正常産児群で負の相関を認める (r=-0.57; p=0.03)
早産児群では明らかな相関を認めない (r=-0.24; p=0.39)

UCP 比と修正在胎週数の関係



正常産児群で負の相関を認める (r=-0.57; p=0.027)
早産児群では明らかな相関を認めない (r = -0.37; p=0.18)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

(1) Kunikata J, Okada H, Itoh S, Kusaka T.
Developmental characteristics of urinary coproporphyrin I/(I + III) ratio.

Pediatr Int. 査読有
58(10):974-978.2016.
DOI: 10.1111/ped.12965

〔学会発表〕(計 4 件)

- (1) Yasuda S, Yinmon Htun, Hashimoto A, Sugino M, Koyano K, Nakamura S, Kondo S, Okada H, Kusaka T. Relationship Between Serum (ZZ)-bilirubin and Glucuronosyl Bilirubin In Preterm Infants At 1-month after Birth. 12th Asian Society for Pediatric Research and Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital Joint Meeting. 2016.11. The Sukosol Hotel (Thailand・Bangkok)
- (2) 安田真之, Yinmon Htun, 橋本絢, 杉野政城, 小谷野耕佑, 中村信嗣, 近藤園子, 岡田仁, 日下隆, 伊藤進. 生後1ヶ月の早産児における(ZZ)-ビリルビン(B)とグルクロン酸抱合ビリルビン(GCB)との関係. 第15回新生児黄疸管理研究会, 2016.10. フクラシア品川クリスタルスクエア (東京都・港区)
- (3) 近藤園子, 伊藤進, 橋本絢, 杉野政城, 近藤健夫, 小谷野耕佑, 安田真之, 岩瀬孝志, 岡田仁, 日下隆. 早産児と正期産児における尿中コプロポルフィリン I/(I+III)比の発達的变化. 第61回 日本新生児成育医学会学術集会 2016.12.2 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市北区)
- (4) 岡田仁, 杉野政城, 安田真之, 伊藤進, 加藤育子, 近藤健夫, 近藤園子, 小西行彦, 西庄佐恵, 岩瀬孝志, 日下隆. 非抱合ビリルビンの直接ビリルビン測定値への影響. 第51回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2015.07. ヒルトン福岡シーホーク

(福岡県・福岡市)
〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 園子 (KONDO, Sonoko)
香川大学・医学部・助教
研究者番号: 70437680

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

岡田 仁 (OKADA, Hitoshi)
香川大学・医学部・准教授
研究者番号: 30253272

岩瀬 孝志 (IWASE, Takashi)
香川大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 30284368

加藤 育子 (KATO, Ikuko)
香川大学・医学部・助教
研究者番号: 00613720

杉野 政城 (SUGINO, Masashiro)
香川大学・医学部附属病院・病院助教
研究者番号: 50793220