

氏 名	兵頭 勇紀
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6797 号
学位授与の日付	2023 年 3 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Simultaneous assay of urine sepiapterin and creatinine in patients with sepiapterin reductase deficiency (セピアプテリン還元酵素欠損症における尿中セピアプテリンおよびクレアチニンの同時定量)
論文審査委員	教授 和田 淳 教授 石浦浩之 准教授 山田浩司

学位論文内容の要旨

セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症は、テトラヒドロbioプテリンの生合成に関わる SR の欠損により中枢神経症状をきたすが、新生児マススクリーニングでは発見できない。生化学的診断には髄液検査が必要とされていたが、尿中セピアプテリン (Sp) 測定の実用性が近年報告された。我々は高速液体クロマトグラフィ・紫外線および蛍光検出による尿中 Sp およびクレアチニン (Cr) 同時測定系を開発した。SR 欠損症患者 3 名、その両親と同胞 6 名、他の非 SR 欠損症患者 103 名を対象とし、尿中 Sp と Cr を測定した。症例 1~3 で尿中 Sp はそれぞれ 1086、914、575 $\mu\text{mol/molCr}$ (基準値 101.7 $\mu\text{mol/molCr}$ 以下) であり、尿中 Sp は著明高値であったが、他の被験者では基準値内であった。症例 2 では髄液中 Sp も測定し、4.1nM (基準値 0.5nM 以下) であった。本測定系は SR 欠損症の診断に有用であり、尿のみならず髄液中の Sp 測定にも耐えうることを示された。

論文審査結果の要旨

セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症はジストニア、眼球上転発作などの中枢神経症状を呈する疾患で、新生児マススクリーニングでは発見できず、髄液生化学検査や遺伝子解析が必要とされている。L-DOPA や 5-hydroxytryptophan の補充で症状は著明に改善するため、診断法の確立は重要な課題である。しかし、尿中セピアプテリン (Sp) の測定の有用性についてはまだ一定の見解が得られていない。

高速液体クロマトグラフィの紫外線・蛍光による尿中 Sp およびクレアチニン (Cr) 同時測定法を用いたところ、症例 3 例で著明高値であり、その他両親・同胞、非 SR 欠損患者では基準範囲内であった。また症例 1 例においては髄液中も高値であった。

委員より尿中 Sp の上昇は同様の症状を呈する瀬川病など、他の神経疾患では認められないのかとの質問があった。尿中 Sp の上昇は SR に特異的であり、診断に有用であると回答した。さらに今後の研究の展開については、尿検体を用いた代謝物の質量解析による新生児疾患のスクリーニングの実用性を強調した。

本研究においては、SR 欠損症の特異的な診断法である尿中 Sp およびクレアチニン (Cr) 同時測定法を開発し、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。