福島県立医科大学 学術機関リポジトリ

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY

Title	A Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene is Associated with Refractory Hypotension in Premature Infants(内容・審査結果要旨)
Author(s)	小笠原, 啓
Citation	
Issue Date	2018-03-21
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/756
Rights	Slightly modified from "Pediatr Neonatol. 2018 Jun;59(3):251-257. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.04.007. © 2017 Taiwan Pediatric Association. Published by Elsevier Taiwan LLC." with permission.
DOI	
Text Version	ETD

This document is downloaded at: 2024-04-16T21:14:32Z

Fukushima Medical University

論 文 内 容 要 旨

氏名（しめい）	おがさわら　けい 小笠原　啓
学位論文題名	A Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene is Associated with Refractory Hypotension in Premature Infants

グルココルチコイドは内分泌において重要な役割を担っている。成人領域では、グルココルチコイド受容体の遺伝子多型がグルココルチコイド治療に対する感受性を変化させるという報告があるが、新生児で領域ではグルコルチコイド受容体に関する報告は少ない。本研究は、在胎 30 週未満で出生した早産児のグルココルチコイド受容体の遺伝子多型 4 種の頻度及び遺伝子多型と児の予後との関連性を検討することを目的とした。

2010 年 10 月から 2013 年 7 月までに福島県立医科大学付属病院と国立病院機構福島病院で出生した計 41 人の早産児に対して、TaqMan single-nucleotide polymorphism genotyping assay を用いて 4 種の遺伝子多型（*N363S*、*BclI*、*R23K*、*GR-9β*）をスクリーニングした。グルココルチコイド受容体遺伝子多型と入院中の臨床経過の関連について評価した。主要評価項目は、急性期難治性低血圧、慢性肺疾患、塩酸ドパミン・塩酸ドブタミンの最大量、出生 48 時間以内に投与されたハイドロコルチゾンの総投与量とした。遺伝子多型を加えた臨床的因子と急性期難治性低血圧との関連性についても多変量解析を用いて検討した。その結果、遺伝子多型のスクリーニングでは遺伝子多型 4 種の遺伝子多型のうち、*BclI* 多型のみ検出された。*BclI* 多型の内訳は、C/C (wild type), 33; C/G, 8; and G/G, 0 だった。C/C genotype 群と C/G genotype 群の 2 群に分けた場合、急性期難治性低血圧 (6% *vs.* 50%)、塩酸ドパミン最大量 [3.0 (2.0–4.0) *vs.* 4.8 (4.0–7.5) μg/kg/min]、塩酸ドブタミン最大量 [2.4 (0.0–3.6) *vs.* 4.0 (0–10.0) μg/kg/min]、出生 48 時間以内に投与されたハイドロコルチゾンの総投与量 [2.0 (0–10.0) *vs.* 6.0 (0–12.0) mg/kg]において有意な差を認めた。多変量

解析の結果、C/C genotype では明らかに急性期難治性低血圧が少ないという結果になった(odds ratio, 0.008; 95% confidence interval, 0.000–0.371; p = 0.013)。

BclI 多型は C/C が wild type で C→G が一塩基多型になる。C/C よりも G/G、C/G の方がグルココルチコイドの感受性が良いとされている。*BclI* 多型の C/G genotype を持つ児に対し出生前母体ステロイドや出生直後にステロイド投与を行った場合、感受性が良いことにより視床―下垂体―副腎系が抑制されてしまい、これが原因で急性期難治性低血圧になった可能性が考えられた。

※日本語で記載すること。１２００字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成３０年１月１８日

大学院医学研究科長　様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

氏名　　小笠原啓

学位論文題名
A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with refractory hypotension in premature infants.
（グルココルチコイド受容体の遺伝子多型は早産の急性難治性低血圧と関連する）

本研究は４１人の早産児に対してグルココルチコイド受容体遺伝子多型と臨床経過に関して評価を行ったものである。その結果 8 人に対してグルココルチコイド受容体遺伝子イントロン部分に存在する *Bcl*I 多型の G/C genotype を確認した。G/C genotype 群において急性難治性低血圧、塩酸ドパミン最大量、塩酸ドブタミン最大量、出生４８時間以内に投与されたハイドロコルチゾン総投与量において有意な差を認めている。本研究成果は早産児の難治性低血圧にグルココルチコイド受容体の遺伝子多型が関連していることを示唆し、臨床への還元の観点からも重要な情報を提示していると考えられた。

研究内容のデータは適正に解析されており、また考察もデータに基づき適切に行われている。審査において主査ならびに副査の質問点に関しても明確な回答が得られており、今後の研究の発展も期待できることから本研究成果は学位の授与に相当するものを判断した。

論文審査委員　　主査　下村健寿
副査　藤森敬也
副査　後藤あや