



Title	A pilot assessment of xanthine oxidase activity in plasma from patients with hematological malignancies using a highly sensitive assay(Review_審査要旨)
Author(s)	Hokama, Noboru
Citation	Hematological Oncology, 37(4): 527-530
Issue Date	2019-07-29
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/46669
Rights	

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	外間登
論文審査委員		審査日 令和 2 年 2 月 25 日	
		主査教授 前田 士郎	
		副査教授 榎田 真一	
		副査教授 加賀部 謙二	
(論文題目)			
<p>A pilot assessment of xanthine oxidase activity in plasma from patients with hematological malignancies using a highly sensitive assay (高感度測定法を用いた血液悪性腫瘍患者における血漿中キサンチン酸化酵素活性測定の臨床的意義の検討)</p>			
(論文審査結果の要旨)			
<p>1. 研究の背景と目的</p> <p>キサンチン酸化還元酵素(XOR)は尿酸産生における律速酵素である。XORは主に肝臓と消化管に分布し、キサンチン脱水素酵素(XDH)として発現している。低酸素刺激や虚血などにより血中に放出されたXDHは、プロテアーゼによりキサンチン酸化酵素(XO)に変換されプロテオグリカンによって血管内皮細胞に繫留されるが、一部は遊離型として血中に分布している。近年、血中遊離型XO活性上昇が心血管病や代謝病など様々な病態と関連することが報告され、血液悪性腫瘍においては血漿XO活性の上昇が病勢を反映することが示唆されている。同種造血幹細胞移植(HSCT)は血液悪性腫瘍に対する効果的な治療法であるが、移植時合併症の移植片対宿主病(GVHD)には有効な予測マーカーが存在しない。肝臓や消化管はGVHDの好発部位であり、XDHの主要な発現部位でもある。このような背景を踏まえ、申請者らは血液悪性腫瘍患者における血漿XO活性測定の臨床的意義を検討した。</p>			
<p>2. 研究内容：方法、結果および結論</p> <p>【研究内容および方法】本研究は琉球大学臨床研究倫理審査委員会の承認を受け(承認番号：992)、すべての被験者から文書による同意を取得し、ヘルシンキ宣言に従って実施された。申請者らは、2016年10月から2017年8月までの期間に琉球大学医学部附属病院で血液悪性腫瘍と診断された患者35名を本研究に登録し、研究期間中に5回以上血漿XO活性を測定され経時変化の検討が可能な10例を解析対象とした。血漿XO活性は、プテリンからイソキサントプテリンへの変換を高速液体クロマトグラフィーで測定する蛍光分析法を用いて測定した。</p> <p>【結果】未治療の血液悪性腫瘍患者5例と、健常者5例の血漿XO活性値には有意な差は認められなかった。また、血漿XO活性と皮膚・腸管GVHD発現や血液悪性腫瘍の病勢マーカーであるsIL-2Rとの関連も認められなかった。次に、解析対象とした10例の経過中のすべての83</p>			

サンプルを用いて、血漿 XO 活性値と各検査値との相関解析を行い、AST、ALT、UA、LDH、CRP との有意な相関が認められた (AST:r = 0.418 $p < 0.001$, ALT:r = 0.676 $p < 0.001$, UA:r = 0.323 $p = 0.003$, LDH:r = 0.266 $p = 0.015$, CRP:r = 0.318 $p = 0.003$)。さらに、これらの検査値に関して個人内変動における関連を解析するため、四分位範囲 (IQR) 解析を行った。その結果、血漿 XO 活性値と肝酵素値の間に有意な正の相関が認められた (AST:r = 0.718 $p = 0.019$, ALT:r = 0.876 $p = 0.001$)。

3. 研究成果の意義と学術水準




血液悪性腫瘍の治療経過における血漿 XO 活性値の上昇は、がんの病勢を反映するのではなく、種々の化学療法や造血幹細胞移植療法に伴う肝臓機能障害を反映していることが示唆された。血漿 XO 活性値を血液悪性腫瘍患者で測定した報告は散見されるが、経時的に検討したのは本研究が世界で初めてである。過去の報告で示された非ホジキンリンパ腫症例における血漿 XO 活性値の上昇は本研究では再現されず、むしろ治療に伴う肝機能障害による上昇であることが示唆された。本研究では解析症例数が少なく、検出力に問題はあるが今後さらに同様の解析を行う上で重要な情報を提供していると言える。よって、血液悪性腫瘍患者における血漿 XO 活性の臨床的意義を考える上で重要な研究であると評価した。

以上により、本論文は医学博士の学位授与に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。

(別紙様式第 8 号)

最終試験結果の要旨

報告番号	*課程博第 号	氏名	外間 登
論文審査委員	審査日 令和 2 年 2 月 25 日		
	主査教授	前田 士郎	
	副査教授	榎田 真一郎	 印
	副査教授	加留部 謙二	
<p>(最終試験結果の要旨)</p> <p>A pilot assessment of xanthine oxidase activity in plasma from patients with hematological malignancies using a highly sensitive assay (高感度測定法を用いた血液悪性腫瘍患者における血漿中キサンチン酸化酵素活性測定の臨床的意義の検討)</p> <p>最終試験は口頭による公開討論によって行い、以下の点を確認した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 研究の内容、意義についてよく把握していること 2) 研究の目的と方法について十分理解し、熟知していること 3) 研究結果について正しく理解していること 4) 関連する内外の研究をよく把握していること 5) 研究成果の展望について確かな見解を有していること <p>本研究の限界も含め、これらの関連する質問に対して十分な回答が得られたため、本学大学院博士過程を修了することに値すると判断し、よって、最終試験判定は合格とした。</p>			

- 備考 1 用紙の規格は、A 4 とし縦にして左横書とすること。
2 *印は記入しないこと。