

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 濱野 弘樹

〔題名〕

Interleukin-33 and Soluble ST2 Levels in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy
(新生児低酸素性虚血性脳症におけるインターロイキン-33 及び可溶性 ST2 濃度の検討)

〔要旨〕

【背景】インターロイキン (IL)-33 は、宿主防御、神経損傷、炎症などに重要な IL-33/ST2 シグナル経路を誘導する。一方、IL-33 のデコイ受容体である可溶性 ST2 (sST2) は、IL-33/ST2 シグナル経路を抑制する。sST2 は種々の神経疾患患者の血清中で増加するが、低酸素性虚血性脳症 (Hypoxic-ischemic encephalopathy; HIE) では知られていない。

【目的】本研究の目的は、HIE における血清中の IL-33、及び sST2 濃度を測定し、HIE 重症度と神経学的予後との関連性を検討することである。

【対象と方法】2017年1月から2022年4月の期間に、山口大学医学部附属病院総合周産期母子医療センターに入院した、在胎期間36週以上、かつ出生体重1,800g以上の新生児を対象とし、HIE群23名、対照群16名を本研究に登録した。HIEの重症度はSarnat分類により軽症、中等症、重症に分類し、生後6時間以内、及び1-2, 3, 7日目の血清IL-33及びsST2濃度を測定した。プロトン磁気共鳴スペクトロスコピーによりHIE群の基底核におけるlactate/N-acetylaspartate (Lac/NAA) 比を算出し、退院後の神経学的後遺症の有無を追跡調査した。

【結果】血清中IL-33濃度は各群で差を認めなかった。一方、中等症及び重症HIE群の血清sST2濃度は、対照群に比し著明に高値で、HIE重症度と相関して高値であった。血清中sST2濃度はLac/NAA比と有意な正の相関を示し (相関係数 = 0.527, $P = 0.024$)、神経学的後遺症を来したHIE児では予後良好の児に比し、sST2濃度及びLac/NAA比が有意に高かった (それぞれ $P = 0.020$, <0.001)。

【結論】血清sST2濃度はHIEの重症度および神経学的予後予測に有用である可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

令和5年8月31日

報告番号	医博甲第1682号	氏名	濱野 弘樹
論文審査担当者	主査教授	杉野 浩広	
	副査教授	藤田 晃	
	副査教授	長谷川 俊史	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Interleukin-33 and Soluble ST2 Levels in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (新生児低酸素性虚血性脳症におけるインターロイキン-33 及び可溶性 ST2 濃度の検討)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Interleukin-33 and Soluble ST2 Levels in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (新生児低酸素性虚血性脳症におけるインターロイキン-33 及び可溶性 ST2 濃度の検討)			
掲載雑誌名 Neonatology			
第 120 巻 第 3 号 P.353 ~ 362 (2023年5月掲載)			
著者 (全員を記載)			
Hamano H, Takahashi K, Kimura S, Matsuguma C, Kaneyasu H, Fujimoto Y, Ohta N, Okada S, Hasegawa S.			
(論文審査の要旨)			
<p>新生児低酸素性虚血性脳症 (Hypoxic-ischemic encephalopathy; HIE) は小児の神経発達障害の主要な原因の一つである。近年、Interleukin (IL)-33/ST2 シグナル伝達経路の活性化が神経保護効果を示し、IL-33 と、そのシグナル伝達を阻害する sST2 が様々な神経疾患に関与している報告が散見されるが、HIE 患者における IL-33 と sST2 に関する臨床的研究は存在しない。</p> <p>本研究は、HIE の重症度判定や予後予測マーカーとしての血清中 IL-33 及び sST2 濃度の有用性について検討した。また、HIE 群についてプロトン磁気共鳴スペクトロスコピーにより lactate/N-acetylaspartate (Lac/NAA) 比を算出し、退院後の神経学的後遺症の有無を追跡調査した。その結果、血清中 IL-33 濃度は各群で差を認めなかったが、sST2 に関しては中等症及び重症 HIE 群で対照群に比し著明に高値で、HIE 重症度と相関して高値であった。血清中 sST2 濃度は Lac/NAA 比と有意な正の相関を示し (相関係数 = 0.527, $P=0.024$)、神経学的後遺症を来した HIE 児では予後良好の児に比べ sST2 濃度及び Lac/NAA 比が有意に高かった (それぞれ $P=0.020$, <0.001)。sST2 の神経学的予後予測能に関する ROC 曲線を用いた評価では、その cut-off 値は 591 ng/mL で、感度 100%、特異度 77.8%、陽性的中率 66.7%、陰性的中率 100% と高い予後予測能が示された。本研究により、血清中 sST2 濃度が、HIE の重症度とその後の神経学的予後予測に有用と結論づけた。</p> <p>本研究は、HIE 患者において血清中 sST2 濃度が上昇し、sST2 が HIE の重症度と神経学的予後予測に有用であることを示した初めての論文である。よって、学位論文として価値のあるものと認める。</p>			