

乙第 号

田中 忍 学位請求論文

# 審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	田中 忍
論文審査担当者	委員長	教 授	吉川 正英
	副委員長	教 授	三笠 桂一
	委 員	教 授	福井 博
	委 員	准教授	山崎 正晴
	委 員	教 授	岡本 康幸
(指導教員)			

### 主論文

1. Significance of hyperglobulinemia in severe chronic liver diseases with special reference to the correlation between serum globulin/IgG level and ICG clearance  
 (和訳) 重症慢性肝疾患における高 $\gamma$ グロブリン血症の意義  
 — とくに血清グロブリン/IgGとICG除去能との相関に関連して —  
 Shinobu Tanaka, Yasuyuki Okamoto, Masaharu Yamazaki, Noriaki Mitani, Yoshiyuki Nakajima, Hiroshi Fukui  
 Hepato-Gastroenterology 54巻 2301-2305頁, 2007年12月 発行
2. Determination of advanced glycation end-products on IgG in liver cirrhosis  
 (和訳) 肝硬変におけるIgGの終末糖化産物量測定  
 Shinobu Tanaka, Masaharu Yamazaki, Yasuyuki Okamoto  
 Hepato-Gastroenterology 56巻 1735-1737頁, 2009年12月 発行

## 論文審査の要旨

本研究は、重篤な慢性肝障害における高 $\gamma$ グロブリン血症の発症機序を解明することを目的としたものである。申請者はまず、慢性肝障害症例における血清 $\gamma$ グロブリンと他の肝機能検査との相関性を検討し、血清 $\gamma$ グロブリンは肝の取り込み除去機能を表現する ICG 停滞率と最も強い正の相関を示すこと、さらに肝硬変患者においても同様に、 $\gamma$ グロブリン/IgG は ICG 停滞率と強い相関を示すことを明らかにした。次に、この高 $\gamma$ グロブリン/IgG 血症が肝での免疫グロブリン取り込み除去障害を反映している可能性を想定し、肝硬変での取り込みに影響する因子として IgG の糖鎖の性状に着目し、新たに開発したレクチンによるサンドイッチ法 ELISA を用いて分析した。その結果、肝硬変症例において増加している血清 IgG には asialo-および agalactosyl-IgG の比率が高くなっていることを見出した。さらに、IgG の turnover を示す指標として蛋白の血中寿命を表すとされる N $\epsilon$ -carboxymethyl lysine (CML) に着目し、肝硬変症例の血清から抽出した IgG における CML を ELISA にて測定した。その結果、肝硬変症例における IgG の CML 濃度は対照よりも有意に低値を示し、その IgG の血中寿命が短縮していることが見出された。以上より肝硬変において血清 IgG が増加するに伴い特徴的な糖鎖構造をもつ IgG の比率は増加するが、血清 IgG 高値の原因が IgG の異化低下により血中に滞留することによって引き起こされるのではなく、IgG の産生亢進がその turnover の亢進を凌駕することによって起こると結論している。この研究の成果は肝硬変における免疫異常という重要な課題に対して新たな方向性を示すものであり、さらに公聴会における質疑応答も的確であり、審査の結果、参考論文と合わせて医学博士の学位に十分値する研究であると認められた。

## 参考論文

1. アポリポ蛋白の免疫比濁法による測定とその診断的意義について  
中井（田中）忍，出田さよみ，清水良純，波賀義正，間瀬忠，岡本康幸，坂本貞和，辻井啓之，中野博．奈良医学雑誌 41:398-403, 1990
2. リポ蛋白測定の診断的意義  
岡本康幸，辻井啓之，中井（田中）忍，波賀義正，中林仁美，坂本貞和，中野博．臨床病理 38：1134-1140, 1990
3. HDL コレステロール/アポリポ蛋白 A-I 比の意義についての検討  
岡本康幸，辻井啓之，坂本貞和，中野博，波賀義正，中井（田中）忍，田村雅宥．臨床病理 38：1193-1197, 1990
4. Determination of apolipoprotein E in high density lipoprotein fraction by immunofixation method and turbidimetric immunoassay after precipitation.  
Yasuyuki Okamoto, Hiroyuki Tsujii, Yoshimasa Haga, Shinobu Tanaka, Hiroshi Nakano. J. Atheroscler. Thromb. 11:23-29, 1994
5. Direct measurement of HDL cholesterol preferable to precipitation method. [Letter]  
Yasuyuki Okamoto, Shinobu Tanaka, Hiroshi Nakano. Clin. Chem. 41:1784, 1995
6. 簡便な gradient gel 電気泳動法を用いたリポ蛋白粒子サイズの検討  
田中忍，岡本康幸，波賀義正，森田啓子，久保田力，中野博．臨床化学 25:171-176, 1996
7. リポ蛋白粒子サイズの簡易測定法  
田中忍，岡本康幸．日本臨牀増刊号『高脂血症（上巻）』 59：852-856, 2001
8. Enhanced GLUT2 gene expression in an oleic acid-induced in vitro fatty liver model.  
Yasuyuki Okamoto, Shinobu Tanaka, Yoshimasa Haga. Hepatol. Res. 23:138-144, 2002
9. A novel single nucleotide polymorphism in the 3' untranslated region of human retinoid X receptor  $\gamma$  gene [Letter]  
Yasuyuki Okamoto, Noriaki Mitani, Shinobu Tanaka. Mol. Genet. Metab. 80:473, 2003
10. Determination of the components in erythrocytes using an automated analyzer.  
Shinobu Tanaka, Honami Takada, Chikara Kurata, Yoshimasa Haga, Yasuyuki Okamoto. Clin. Lab. 49:465-469, 2003

11. Surveyor™ nuclease-based genotyping of SNPs.  
Noriaki Mitani, Shinobu Tanaka, Yasuyuki Okamoto. Clin. Lab. 52:385-386, 2006
12. 界面活性剤を用いたレムナントリポタンパク中コレステロール測定法と免疫吸着法との比較検討  
田中忍, 波賀義正, 丹羽欣正, 岡本康幸. 臨床化学 36:61-66, 2007
13. 妊婦におけるレムナントリポタンパク中コレステロール値の異なる測定法による乖離  
田中忍, 内池敬男, 岡本康幸. 臨床化学 39:377-380, 2010
14. Clinical significance of serum apolipoprotein M level.  
Shinobu Tanaka, Yasuyuki Okamoto. Clin. Lab. 57:803-806, 2011

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに  
臨床検査医学に寄与するところが大きいと認める。

平成 24 年 7 月 10 日

学位審査委員長

生体防御・修復医学

教 授 吉川 正英

学位審査副委員長

感染病態制御医学

教 授 三笠 桂一

学位審査委員

消化器病態・内分泌機能制

御医学

教 授 福井 博

学位審査委員

臨床検査医学

准 教 授 山崎 正晴

学位審査委員（指導教員）

臨床検査医学

教 授 岡本 康幸