

(104)

氏名(生年月日)	ミナ 水	クチ 口	ジュン 潤
本籍			
学位の種類	博士(医学)		
学位授与の番号	乙第1729号		
学位授与の日付	平成9年3月21日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)		
学位論文題目	透析アミロイドーシスの発症機序に関する研究—血清リソゾーム酵素の関与—		
論文審査委員	(主査) 教授 太田 和夫 (副査) 教授 二瓶 宏, 川島 眞		

論文内容の要旨

〔目的〕

長期透析患者に、手根管症候群、破壊性脊椎関節症、骨嚢腫などの多彩な病変を生じる透析アミロイドーシスは患者の quality of life を低下させる点において重大な合併症である。しかしこの発症機序については、前駆蛋白が β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) であることは確定されたが、その詳細についてはなお十分に解明されたとはいえない。今回、本症の発症にリソゾーム酵素が関与する可能性について検討した。

〔対象および方法〕

対象は、①臨床的にアミロイドーシスを発症した血液透析患者群(アミロイドーシス発症群)12名、②10年以上にわたり透析療法をうけているにもかかわらず臨床的にアミロイドーシスを発症していない血液透析患者群(アミロイドーシス未発症群)6名、③CAPD患者群13名、④透析療法未施行の保存期腎不全患者群7名、⑤コントロールとした健常者群7名、の5群45名である。これら対象とした各群で、血清中の acid phosphatase, glucuronidase, glucosidase, および dipeptidyl aminopeptidase 活性を測定した。またリソゾーム分画、ならびに透析中に採取した血清による β_2 MG の modification については、等電点電気泳動後に抗 β_2 MG 血清を用いて immunoblotting を行い検討した。

〔結果〕

血液透析患者血清のリソゾーム酵素活性はCAPD患者、保存期腎不全患者、ならびに健常者に比し高値を示した。また、その酵素活性は透析開始後ただちに

上昇し、終了時まで高値が持続、そして次の透析前には前値に復帰した。この酵素活性の上昇率は、アミロイドーシス発症群では未発症群に比べ、50歳未満の患者では有意 ($p < 0.05$) に高値を示した。一方、透析患者血清へのリソゾーム分画の添加、ないしは透析中に採取したアミロイドーシス発症例の血清では、 β_2 MG の modification がみられた。

〔考察〕

リソゾーム酵素活性の上昇は腎不全という病態に由来するものではなく、反復施行された血液透析によると考えられた。また、リソゾーム分画を作用させることにより、等電点電気泳動および2次元電気泳動上で、native β_2 MG とは泳動度の異なる novel β_2 MG の spot と一致する modification を受けた β_2 MG がみとめられた。一方、組織に沈着した β_2 MG のアミノ酸分析より、 β_2 MG を modify する可能性のある酵素として、リソゾームより放出されるトリプシン類似の酵素が指摘されている。これはわれわれの成績を裏付けるものである。

〔結論〕

透析患者にみられる β_2 MG アミロイドは、高濃度の血清 β_2 MG の存在下に血液透析時に活性が上昇するリソゾーム酵素が作用し、形成された可能性が高いと考えられた。

論文審査の要旨

長期透析患者にみられる β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) 由来の透析アミロイドーシスは深刻な合併症である。本論文では発症に関与する因子としてリソゾーム酵素を検討した。その結果、血液透析患者血清のリソゾーム酵素活性は CAPD 患者、保存期腎不全患者、ならびに健常者のそれより高値を示し、また、この酵素活性は透析開始後ただちに上昇し、終了時まで高値が持続することが明らかとなった。なお、この酵素活性の上昇率は、50歳未満のアミロイドーシス発症患者群で有意 ($p < 0.05$) に高値を示した。またリソゾーム酵素を透析患者血清へ添加するか、ないしは透析中に採取した発症例の血清を加え incubate することにより β_2 MG の修飾がみられた。

以上の結果より、血液透析によるリソゾーム酵素活性の上昇が高濃度の血清 β_2 MG と相まって、アミロイドの形成およびその発症に関与していることを明らかにしたもので学問上、価値が高い。

主論文公表誌

透析アミロイドーシスの発症機序に関する研究—血清リソゾーム酵素の関与—

東京女子医科大学雑誌 第66巻 第12号
1015-1023頁 (平成8年12月25日発行) 水口 潤

副論文公表誌

- 1) 透析患者血清 M-CSF レベルと透析膜素材。人工臓器 24(3) : 649-653(1995) 吉武 理, 水口 潤, 川島 周
- 2) 持続治療型人工腎における抗凝固療法の問題点。腎と透析 別冊ハイパフォーマンス・メンブレン'94 : 190-194 (1994) 水口 潤, 斉藤 明, 太田和夫, 他6名
- 3) 持続治療法による β_2 ミクログロブリンの除去効果。腎と透析 別冊ハイパフォーマンス・メンブレン'93 : 32-36 (1993) 水口 潤, 斉藤 明, 太田和夫, 他7名
- 4) β_2 ミクログロブリンの除去よりみた持続治療法の有用性。腎と透析 別冊ハイパフォーマンス・メンブレン'92 : 94-98 (1992) 水口 潤, 斉藤 明, 太田和夫, 他9名
- 5) 改良型 EVAL 膜ダイアライザー (EVAL-CH) によるアミロイド骨関節痛の治療効果。腎と透析 別冊ハイパフォーマンス・メンブレン'92 : 82-85 (1992) 水口 潤, 川島 周, 斉藤 明, 他3名
- 6) 改良型 PAN 膜ダイアライザー (PAN 17 DX) の性能評価。人工臓器 20(1) : 82-84 (1991) 水口 潤, 水口正幸, 川島 周
- 7) 持続治療用 PAN フィルター (0.5m²) の性能評価。腎と透析 別冊ハイパフォーマンス・メンブレン'91 : 94-98 (1991) 水口 潤, 斉藤 明, 太田和夫, 他8名
- 8) 各種ダイアライザー使用症例での透析後血中 β_2 ミクログロブリン値の変動。人工臓器 20(1) : 82-84 (1988) 水口 潤, 川島 周, 斉藤 明