

乏しいためエネルギー代謝が顆粒膜細胞から供給されるピルピンサンに依存していて、グルコースよりもペントースの方が多く存在するからであると考察される。

〔結論〕

加齢に伴う卵細胞のアポトーシスに、酸化ストレスに基づくユビキチン・プロテアソーム機構阻害と小胞体ストレスの関与が示唆された。

論文審査の要旨

平均寿命は年々長期化し、日本人女性は既に86歳にも達している。しかし、卵巣の機能寿命を表す閉経年齢は50歳と変わっていない。閉経においては卵巣に存在する卵胞が卵胞閉鎖と呼ばれる退行変性により消失する。本研究においては加齢に伴う卵胞閉鎖のメカニズムの一端を最近注目されている老化に関与する新たな抗体による免疫組織化学的手法を用いて解明を試みたものである。

その結果、加齢に伴い pentosidine, ubiquitin, caspase 12, TUNEL の各 labeling index は陽性率の有意な上昇を認めた。またこれらは標本上、同一卵細胞に認められ、共存することが示唆されている。これらのことは加齢に伴う酸化ストレス下で卵細胞に pentosidine が集積し、カルボニルストレスをもたらすことから、ubiquitin と proteasome の阻害および小胞体ストレスをもたらし、caspase 12 を活性化して apoptosis を誘導したことを示唆する。

以上の加齢に伴う卵細胞の apoptosis 機構のカスケードをつなげる本研究は大変意義ある内容として評価し得るものである。このメカニズム機構の解明を排卵障害や早発閉経などの治療にどのように臨床応用していくかが今後の課題となる。

45

氏名(生年月日)	コ 児	グマ 玉	マス 泰	テル 輝
本 籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	甲第423号			
学位授与の日付	平成19年3月16日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)			
学位論文題目	血液透析患者における iPTH と各種骨代謝マーカーとの相関性の意義に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 達雄 (副査) 教授 太田 博明, 高桑 雄一			

論文内容の要旨

〔目的〕

近年侵襲的な検査である骨生検に代わり骨質を評価できるものとして骨代謝マーカーが広く臨床応用されているが、血液透析(HD)患者への応用は難しいとされている。我々はHD患者において骨代謝マーカーにより骨質(腎性骨異常栄養症, ROD)の評価が可能であるかを目的に、HD患者におけるカルシウム代謝調節因子と骨代謝マーカーの関連性を検討した。

〔対象および方法〕

1,002例の対象を患者背景よりHD群などの10群に分類した。intact PTH (iPTH), 25(OH) D₃, Calcitonin, 1.25(OH)₂D₃, ICTP, NTX, OC, BAPを測定し、①各疾患群でのカルシウム代謝調節因子および骨代謝マーカーの比較、②HD患者においてiPTHが骨病理組織所見も含めた病態を反映するという根拠に基づきHD群内でのiPTHと各種骨代謝マーカーの相関関係を検討、③骨代謝回転が絶対的低回転であるiPTH 65pg/ml未満の

低値群と、それ以上の高値群とに分けての iPTH と各種骨代謝マーカーの相関関係の検討も行った。

〔結果〕

①iPTH は HD 群で異常高値を示し, ICTP, OC, NTX が同様の分布を示した. ②HD 群内での iPTH と骨代謝マーカーの相関では OC のみが iPTH と相関を認め, 他の骨代謝マーカーでは相関を認めなかった. ③さらに 2 群に分けての検討では, ICTP, OC, BAP, NTX すべてのマーカーで低値群では相関がなく, 高値群ではすべてのマーカーで相関を認めた.

〔考察〕

iPTH は ROD の病理組織所見と関連するが, 骨代謝マーカーは骨代謝回転のみならず代謝, 尿排泄, 透析性の影響を受けるため評価が難しいと言われている. iPTH との連動の有無は, 骨代謝マーカーの体内蓄積性の違いによると考えられた. そこで代謝回転の少ない無形成骨症においては HD による蓄積の影響が出やすいと考え, 特異度 100% で無形成骨症とされる iPTH 65pg/ml 未満の群を除外し iPTH 65pg/ml 以上で検討したところ, ICTP, NTX, OC, BAP は iPTH と相関を認め, HD 患者の骨代謝回転を示すことが示唆された.

〔結論〕

各疾患群間において ICTP, NTX, OC は iPTH と連動したが BAP は連動しなかった. HD 患者において iPTH は ICTP, NTX, BAP では相関を示さなかったが, OC では相関を示した. また低値群では iPTH と相関を示す骨代謝マーカーはなかったが, 高値群では iPTH, NTX, OC, BAP すべてのマーカーで相関を認めた. HD 患者においても iPTH 65pg/ml 以上では骨代謝マーカーが骨質を評価できることが示唆された.

論文審査の要旨

血液透析 (HD) 患者の骨代謝回転の評価は骨生検により確定され, それは iPTH と相関する. 今回我々は, HD 患者において骨代謝マーカーにより骨代謝回転の評価が可能か否かを検討した.

iPTH, 骨代謝マーカー (ICTP, NTX, OC, BAP) を測定し得た 1,002 例を対象とし, 患者背景により HD 群など 10 群に分類した.

iPTH と同様の分布を ICTP, NTX, OC が示した. HD 群において iPTH と相関したのは OC のみであった. また HD 患者のうち, 無形成骨症を出来る限り除外する目的で iPTH 65pg/ml をカットオフとして検討したところ, 65pg/ml 以上では OC, NTX が iPTH と強い相関を, ICTP, BAP が相関を認め, それ未満で相関を認めたものはなかった.

HD 患者においても iPTH 65pg/ml 以上では OC, NTX, ICTP, BAP が骨代謝回転を評価できることが示唆された.