

氏名	矢吹恭子
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2653号
学位授与の日付	平成22年10月15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	mPGES-1ノックアウトマウスを用いた鉄代謝蛋白 hepcidin の調節機能の検討
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第79巻 第12号 499-504頁 2009年
論文審査委員	(主査) 教授 新田 孝作 (副査) 教授 泉二登志子, 高桑 雄一

論文内容の要旨

〔目的〕

ヘプシジンは、鉄代謝の中心的役割を演じている肝臓で産生されるペプチドホルモンである。その発現には、個体の鉄充足状態とともに炎症が影響を与えるとされている。本研究の目的は、炎症に関わるプロスタグランジンの合成酵素を阻害した実験動物モデルを用いて、ヘプシジンの炎症およびストレス下での動態を検討することである。

〔対象および方法〕

プロスタグランジン E₂ の合成酵素遺伝子の一つをノックアウトしたマウス (mPGES-1 (-/-) : microsomal prostaglandin E synthetase-1 (-/-)) およびその野生型マウス (mPGES-1 (+/+)) を用いた。病態モデルとして、外因性 lipopolysaccharide (LPS) 投与の敗血症マウスと内因性ストレスを誘発する腎虚血再灌流 (IRI) マウスを作製し、それぞれ肝および腎でのヘプシジン mRNA 発現を real time PCR で検討した。腎機能は血清クレアチニン値を指標とした。

〔結果〕

ヘプシジン mRNA は、肝のみならず、腎での発現も確認されたが、発現量は少なかった。LPS で腎、肝ともに発現が誘導されたが、mPGES-1 (-/-) マウスでは誘導が低下していた。IRI モデルでは、腎での誘導は野生型でも有意差はなかったが、肝では有意に上昇し、その程度は mPGES-1 (-/-) マウスで軽度であった。腎機能の低下率は、mPGES-1 (-/-) マウスで軽減されていた。

〔考察〕

ヘプシジンは、鉄の膜輸送体を制御している分子である。本研究の結果から、従来の LPS などの炎症刺激に加え、臓器の虚血などのストレスも、ヘプシジンの誘導因子となりうる事が推察された。また、炎症過程を制御しているプロスタグランジン E₂ 合成阻害が、ヘプシジン mRNA 発現の抑制に関わっている可能性が示唆された。腎におけるヘプシジン発現制御が腎機能に与える影響に関しては、さらなる検討が必要である。

〔結語〕

鉄代謝蛋白ヘプシジンの発現は、炎症やストレスにより惹起されるが、その調節にプロスタグランジン合成が関与する可能性が示唆された。

論文審査の要旨

本研究の目的は、炎症に関わるプロスタグランジン (PG) の合成酵素を阻害した実験動物モデルを用いて、ヘプシジンの炎症およびストレス下での動態を検討することである。

PGE₂ の合成酵素遺伝子の一つをノックアウトしたマウス (mPGES-1 (-/-) : microsomal PGE synthetase-1 (-/-)) およびその野生型マウス (mPGES-1 (+/+)) を用いた。病態モデルとして、外因性 lipopolysaccharide (LPS) 投与の敗血症マウスと内因性ストレスを誘発する腎虚血再灌流 (IRI) マウスを作製し、それぞれ肝および

腎でのヘプシジン mRNA 発現を real time PCR で検討した。腎機能は血清クレアチニン値を指標とした。

腎と肝での LPS によるヘプシジン mRNA の誘導は、野生型に比し、mPGES-1(-/-)マウスで低下していた。IRI モデルでは、肝でのヘプシジン mRNA の発現は上昇し、その程度は mPGES-1 (-/-) マウスで軽度であった。腎機能の低下率は、mPGES-1 (-/-) マウスで軽減されていた。

鉄代謝蛋白ヘプシジンの発現は、炎症やストレスにより惹起されるが、その調節に PG 合成が関与する可能性が示唆された。

氏名	田中聡
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2654号
学位授与の日付	平成22年10月15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	Gender differences in serum GH and IGF-I levels and the GH response to dynamic tests in patients with acromegaly (先端巨大症における血中 GH, IGF-I 値および負荷試験に対する GH の反応性の性差に関する研究)
主論文公表誌	Endocrine Journal 第57巻 477-483頁 2010年
論文審査委員	(主査) 教授 大澤真木子 (副査) 教授 岡田 芳和, 亀岡 信悟

論文内容の要旨

〔目的〕

成長ホルモン(GH)の分泌動態およびGHの反応性には性差があることが知られ、成人GH分泌不全症ではGHに対する感受性は男性の方が良いことが報告されている。先端巨大症についてもGH分泌動態および反応性に関して性差があるとの報告はあるがその詳細は明らかでない。そこで、本症においてGH分泌動態とインスリン様成長因子-I(IGF-I)値および各種負荷試験に対するGHの反応性の性差に関して検討した。

〔対象および方法〕

未治療の活動性先端巨大症74名(男/女:27/47, 22~86歳)を対象とし、血中GH, IGF-I(実測値およびSD値)および負荷試験への反応性の性差について後方視的調査を行った。また、性ホルモンがGH-IGF-I系に影響を及ぼしている可能性を推測し、対象を50歳で分割した解析も行った。

〔結果〕

血中GH値は性差を認めなかったが(男/女:6.1/8.7ng/ml; $p=0.26$)、血中IGF-I, IGF-ISDS, IGF-I/GH比は女性の方が低値であった(男/女:769/679ng/ml; $p=0.02$, 9.2/7.3SDS; $p<0.02$, 141.5/79.6; $p<0.05$)。50歳で分割し解析を行った結果では、50歳以下の群では血中IGF-I, IGF-I/GH比は女性で有意に低値であったが(男/女:1,002/650ng/ml; $p<0.05$, 142.9/59.8; $p<0.05$)、51歳以上の群では有意な差を認めなかった(男/女:680/684ng/ml; $p=0.39$, 118.4/98.7; $p=0.40$)。

ブドウ糖, TRH, 酢酸オクトレオチド, プロモクリプチン負荷試験に対するGHの反応性には性差を認めなかった。

〔考察〕

先端巨大症ではGHの基礎値には性差を認めないが、IGF-I値は女性の方が低く、GHに対するIGF-I値(IGF-I/GH比)は女性の方が低値であった。これらの成績より先端巨大症においてGHに対するIGF-Iの反応性は女性