

血管微細構造の観察. ④プレクチンの金コロイド免疫組織化学反応を用いた, 超薄切片電子顕微鏡像の観察.

〔結果〕

①髄質に比し皮質の血管密度が明らかに高く, これまでの報告と一致していた. 動静脈が脳表面からほぼ垂直に出入りし, その間は毛細血管が密な血管網を作っていた. ②①と同様の結果が得られ, 皮質の血管密度が明らかに高かった. ラットに比しマウスは, II, III 層の密度が他の層に比べてやや低かった. ③動脈では基底膜が柵状にグリア境界膜に陥入していたが, 静脈では柵状構造は見られなかった. 動静脈において, 基底膜と接するアストロサイト形質膜直下の細胞質に必ず接着斑が観察された. 一方毛細血管では形質膜は薄いシート状であり, 接着斑は観察されなかった. ④動脈において, 接着斑そのものではなく形質膜から離れた網状組織に金コロイド粒子が認められた. 一方毛細血管では, 金コロイド粒子は観察されなかった.

〔考察〕

脳内血管の種類によるグリア境界膜の形態学的違いに言及した研究はほとんどなく, ましてや接着斑の存在に触れたものは皆無である. 最近私どもが行ったグリア境界膜の立体構築像による研究と今回の結果をあわせると, 動静脈のような太い血管には接着斑を持った一次突起が接着し, 毛細血管には接着斑を持たない二次突起が並置という形で接触することを強く示唆する結果が得られた. また形質膜接着装置の構成蛋白のひとつであるプレクチンの, 血管周囲グリア境界膜に着目した報告は見あたらない. 今回の研究で, 動静脈においてプレクチンは接着斑に直接ラベルされず, 接着斑と結合していると思われる網状組織にラベルが見られたことより, プレクチンが接着斑とグリアフィラメント間の架橋として作用していることが強く示唆された.

〔結論〕

本研究において, 齧歯類脳では動脈・静脈の大血管と毛細血管との間でグリア境界膜に形態学的違いがあることが明らかになった.

論文審査の要旨

申請者の武石浩之氏は平成 14 年 4 月より約 9 年間, 本学解剖学教室の研究生として, グリア細胞に関する研究を行い, その成果は昨年東京女子医科大学雑誌 (第 81 巻第 4 号, 2011 年 8 月) に掲載された.

アストロサイトは血管と密接な関係をもち, 脳内血管はすべてアストロサイトが作るグリア境界膜によりほぼ 100% 包囲されている. しかしこのグリア境界膜の形態が血管の種類により異なるかどうかはこれまで検討されてこなかった. 申請者は齧歯類の大脳皮質を電子顕微鏡を用いて詳細に解析し, 動脈および静脈周囲のグリア境界膜において特徴的に見られる基底膜の柵状陥入, 接着斑などの構造について報告した. 本研究はグリア境界膜の微細構造に部域差があることを初めて報告するものであり, 申請論文の内容, 申請者の研究能力, 専門的能力は学位授与に値し, 今後も医学研究を自立して行うに必要な能力と学識を有すると認め, 審査に合格と判定した.

氏名	ヤマ シタ テツ リ 山下 哲 理
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2713 号
学位授与の日付	平成 24 年 1 月 20 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	Serum alkaline phosphatase levels and mortality of chronic hemodialysis patients (慢性血液透析患者における血清アルカリホスファターゼ濃度と死亡との関係)
主論文公表誌	International Journal of Clinical Medicine 第 2 巻 第 4 号 388-393 頁 2011 年
論文審査委員	(主査) 教授 新田 孝作 (副査) 教授 田邊 一成, 吉岡 俊正

論文内容の要旨

〔目的〕

慢性血液透析患者において二次性副甲状腺機能亢進症と生命予後との関連が注目を集めている。本研究は慢性血液透析患者における骨代謝回転の指標である血清アルカリホスファターゼ (ALP) と生命予後との関連を検討する目的で行った。

〔対象および方法〕

本研究は単独施設での後ろ向きコホート研究である。対象は2005年7月に南千住病院で維持透析を受けた194例 (男性119例, 女性75例) である。平均年齢は 62.1 ± 12.3 歳, 平均透析歴は 114.7 ± 102.8 ヶ月であった。血清ALPは研究エントリー月の透析前に採取したデータを使用した。主要エンドポイントを全死亡として5年間の追跡調査を行い血清ALPおよび他の基礎データと生命予後との関連を統計学的に解析した。

〔結果〕

血清ALPの中間値を基準として低ALP群 ($< 236 \text{IU/l}$) と高ALP群 ($\geq 236 \text{IU/l}$) の2群に群分けを行った。高ALP群は、高齢で透析歴が長く、血清アルブミン (Alb), 血清リン (P) が低値で血清副甲状腺ホルモン (intact PTH), 血清C反応性プロテイン (CRP) が高値となる傾向を示した。Cox比例ハザードモデルでは年齢, 性別, 透析歴, 基礎疾患 (心疾患の既往, 糖尿病), 血清肝酵素, 血清カルシウム (Ca), 血清P, 血清intact PTHとは独立して, 血清ALP高値が有意に全死亡リスクの増大と関連することが判明した (hazard ratio 10.70, 95% CI 1.53-74.24)。

〔考察〕

血清ALPは近年, 血管石灰化との関連が報告されている。血管石灰化病変ではALPが増加しているが, 組織非特異的ALP遺伝子の除去により石灰化病変は改善する。また, 尿毒症ラットの血管石灰化病変ではALP阻害薬であるレバミゾールの使用により石灰化抑制因子であるピロリン酸の分解が阻害されることから, 血清ALPが血管石灰化を促進して生命予後を悪化させる可能性があると考えられている。

本研究では過去の報告と同様に血清ALP高値が, 血清Ca, P, PTHなどの骨代謝に関連したマーカーとは独立した生命予後悪化因子となることが示された。また, 血清ALP高値群では血清CRPが高値となり, 血清Albが低値となる傾向を有意に認めており, 炎症反応および低栄養状態の影響も示唆された。今回の検討から, 慢性血液透析患者において血清ALPは骨代謝回転の指標としてのみではなく, 血管石灰化や慢性炎症, 低栄養状態を反映し, 生命予後を規定する有益なマーカーとなり得る可能性があると考えられた。

〔結論〕

血清ALPは慢性血液透析患者の生命予後を規定する有用なマーカーとなることが推察された。

論文審査の要旨

本研究の目的は, 血液透析患者における血清アルカリホスファターゼ (ALP) と生命予後との関連性を検討することである。

対象は194例の維持血液透析症例 (男性119例, 女性75例) である。平均年齢は 62.1 ± 12.3 歳, 平均透析歴は 114.7 ± 102.8 ヶ月であった。主要エンドポイントを全死亡として, 5年間の追跡調査を行った。

ALPの中央値で, 低ALP群 ($< 236 \text{IU/l}$) と高ALP群 ($\geq 236 \text{IU/l}$) の2群に分けた場合, 高ALP群は高齢で透析歴が長く, 血清アルブミンとリン濃度が低く, 血清副甲状腺ホルモン (iPTH) と血清C反応性プロテインが高値であった。Cox比例ハザードモデルでは, 年齢, 性別, 透析歴, 血清肝酵素, 血清カルシウム, 血清リン, 血清iPTH濃度とは独立して, 血清ALP高値が高死亡率と関連することが判明した (hazard ratio 10.70, 95% CI 1.53-74.24)。

今回の検討から, 慢性血液透析患者において, 血清ALP値は骨代謝回転の指標であるだけでなく, 血管石灰化や慢性炎症および低栄養状態を反映し, 生命予後を規定する代謝マーカーであると考えられた。