

氏 名	さかもと たくや 坂本 拓矢
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	糖尿病性腎症・大血管障害におけるcyclophilin Aと尿酸の関連についての考察
論文審査委員	主査 教授 伊藤 貞嘉 教授 上月 正博 教授 佐藤 博

論 文 内 容 要 旨

糖尿病性腎症患者の主な死因は心血管障害である。非糖尿病患者においても慢性腎臓病と大血管障害は密接に関連があり、糖尿病患者においてもこれらは密接に関連している。よって糖尿病性腎症では大血管障害の抑制がその個体の生命予後改善のために重要である。近年、cyclophilin A (CyPA) は心血管障害の病態に重要な役割を果たしていることが報告され、酸化ストレス刺激により血管内皮細胞、血管平滑筋で産生された CyPA が血中に分泌され、再びこれら細胞の酸化ストレスを増大させる悪循環を形成していると考えられている。CyPA は心血管疾患、糖尿病で増加することが報告されているが、糖尿病性腎症における役割は不明である。そこで我々は糖尿病患者 347 例を対象として、その血中 CyPA 濃度 と腎内酸化ストレスと関連がある尿中 angiotensinogen (renin angiotensin system: RAS の基質)排泄量、腎症進行の指標である UACR (urinary albumin-to-creatinine ratio; 尿アルブミン・クレアチニン補正值)、eGFR (estimated glomerular filtration rate; 推算糸球体濾過量)、血管弾性の関係性を明らかにすることを目的とした観察研究を行った。結果は、CyPA は年齢、ACR、尿酸と有意な正の関連を示し、eGFR、BMI (body mass index; 体格指数)、血糖、HbA1c とは有意な負の関連を示した。特に CyPA は尿酸と正の相関を示した($p < 0.0001$)。顕性アルブミン尿では CyPA は、尿中 angiotensinogen や血管弾性と正の相関を示した。CyPA を従属変数とした重回帰分析は尿酸が唯一の独立危険因子であった。正常アルブミン尿では、CyPA が上昇していたとしてもまだ腎障害が進行しておらず尿中 angiotensinogen が上昇していない可能性が考えられた。微量アルブミン尿では CyPA の上昇と尿中 angiotensinogen が相関すると予想されたが、微量アルブミン尿では RASIs (RAS inhibitors; レニン アンジオテンシン系阻害薬) 投与例数が多く、それにより RAS 亢進が抑制されたため相関しなかった可能性が考えられた。顕性アルブミン尿では既に血管障害が進行しており、CyPA は上昇している例が多いと考えられるが、腎においては腎障害が広範囲に進行し、RASIs による ROS (reactive oxygen species; 活性酸素種)-RAS 抑制効果が減弱しているため、尿中 angiotensinogen も RASIs の影響を受けずに CyPA と相関したと考えられる。尿中 cyclophilin A 排泄量は測定感度以下であり、腎機能低下による排泄障害は想定しにくく、腎機能低下に伴う血中 CyPA 上昇は産生増大によるものと思われる。

結論として糖尿病患者、特に進行した腎症例では、CyPAは血管障害のみならず腎障害にも関与し、この関連には尿酸が深く関わっていることが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題名.....糖尿病性腎症・大血管障害における cyclophilin A と尿酸の関連についての考察.....

所属専攻・分野名.....医科学 専攻・ 腎・高血圧・内分泌学分野.....

氏名 坂 本 拓 矢.....

糖尿病性腎症患者の主な死因は心血管障害である。非糖尿病患者においても慢性腎臓病と大血管障害は密接に関連があり、糖尿病患者においてもこれらは密接に関連している。よって、糖尿病性腎症では大血管障害の抑制がその個体の生命予後改善のために重要である。近年、cyclophilin A (CyPA)は心血管障害の病態に重要な役割を果たしていることが報告され、酸化ストレス刺激により血管内皮細胞、血管平滑筋で産生された CyPA が血中に分泌され、再びこれら細胞の酸化ストレスを増大させる悪循環を形成していると考えられている。CyPA は心血管疾患、糖尿病で増加することが報告されているが、糖尿病性腎症における役割は不明である。本研究では、糖尿病患者 347 例を対象として、その血中 CyPA 濃度と腎内酸化ストレスと関連がある尿中 angiotensinogen 排泄量、UACR(urinary albumin-to-creatinine ratio)、eGFR(estimated glomerular filtration rate)、血管弾性の関係性を明らかにすることを目的とした観察研究を行った。結果として、CyPA は年齢、ACR、尿酸と有意な正の関連を示し、eGFR、BMI(body mass index; 体格指数)、血糖、HbA1c とは有意な負の関連を示した。特に CyPA は尿酸と正の相関を示した($p<0.0001$)。顕性アルブミン尿では CyPA を従属変数とした重回帰分析は尿酸が唯一の独立危険因子であった。

以上のことから、糖尿病患者、特に進行した腎症例では、CyPA は血管障害のみならず腎障害にも関与し、この関連には尿酸が深く関わっている可能性が示唆された。

本研究論文は根拠強い観察研究の成果であり、極めてオリジナリティが高い内容であるとともに、考察も十分である。よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。