

氏 名	野 口 哲 男
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 1858 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Heat shock protein 72 level decreases during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome (閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の末梢血単核球における熱ショック蛋白質 HSP72 の睡眠時変動に関する研究)

(主 査)
論文調査委員 教 授 森 健 次 郎 教 授 泉 孝 英 教 授 人 見 滋 樹

論 文 内 容 の 要 旨

熱ショック蛋白質 (Heat Shock Protein; HSP) はストレス蛋白質とも呼ばれ、細胞が各種ストレスにさらされたときに他の蛋白質に優先して合成され、ストレスから細胞を守る役割を果たしている。そのうち、HSP72 はストレスで誘導されるとともに、人間では非ストレス下でも新生蛋白質の正しい高次構造形成、細胞内輸送、蛋白質の再構築や分解などに関わっており、分子シャペロンとして働いている。現在までの研究は急性のストレスをかけてそれに対する反応性をみるという方法が採られていることが殆どで、繰り返し起こるストレスがどう影響するかは知られていない。

一方、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive Sleep Apnea Syndrome; OSAS) 患者は夜間睡眠中の頻回の上気道閉塞により、低酸素血症、高血圧、交感神経活動亢進、睡眠の断片化といったストレスに慢性的にさらされている。経鼻的に陽圧をかけて気道の虚脱を防ぐ NCPAP (nasal continuous positive airway pressure) 治療が内科的治療である。

そこで、OSAS 患者の末梢血単核球を使って

- 1) 夜間の繰り返しストレスを伴う睡眠が HSP72 レベルに影響するか否か。
- 2) NCPAP 治療が、HSP72 レベルの推移のパターンに影響するか否か。
- 3) OSAS 患者の HSP72 レベルは正常人と比較して高いか否か。

について、検討した。

【実験方法】

11人の OSAS 患者 (男性 8 名、女性 3 名。年齢; 50.2 ± 16.4 (mean $\pm$ SD) 歳。AHI (Apnea Hypopnea Index); 63.5 ± 36.1 。BMI (Body Mass Index); 33.7 ± 5.7 kg/m²) において、治療前夜及び NCPAP 治療第一夜に、午後 8 時 (睡眠前)、午前 2 時、午前 4 時、午前 6 時、午前 8 時 (起床後) の計 5 回、末梢血単核球を分離し、その全細胞抽出液における、HSP72 の蛋白質及び mRNA レベルを各々

ウェスタンブロット及びノーザンブロットで調べた。それぞれ午後8時の値を100とする相対値を求め、時間経過を検討した。

【結果】

β -actin で補正した HSP72 の蛋白質レベルは、予想に反して治療前夜では睡眠時間がすすむにつれて減少した ($p < 0.01$)。しかし、NCPAP 治療を行った夜は睡眠中 HSP72 レベルは有意な変動を示さなかった。

正常人では午後8時と午前8時とで HSP72 レベルは変化しなかった。

午後8時の時点で正常人と OSAS 患者との HSP72 レベルを比較したところ、OSAS 群が有意に高かった。

hsp72 mRNA を β -actin mRNA で補正して同様に評価したところ、治療前は蛋白質と同様に睡眠前より低下し、NCPAP 治療第一夜には午前2時をのぞいて蛋白質と同様に睡眠前と変わらなかった。

なお、蛋白質測定時でも mRNA 測定時でも治療前と治療第一夜の午後8時の HSP72 レベルは変わらなかった。

【結論】

- 1) OSAS 患者の睡眠前 HSP72 レベルは正常人より高く、慢性のストレスが高 HSP72 レベルの原因になっている可能性が示唆された。
- 2) OSAS 患者の HSP72 レベルの時間経過を追うと、睡眠前から翌朝にかけて減少し、一方午後8時の HSP72 レベルは日によって変わらなかった。慢性のストレス下の睡眠中に HSP72 のレベルが相対的に減少したわけで、今後更なる検討が必要である。
- 3) OSAS は慢性的に繰り返しストレスが起こっている状態であり、それらに対する HSP の推移を調べるための良いモデルと考えられる。

論文審査の結果の要旨

繰り返すストレスが熱ショック蛋白質 HSP72 レベルにどう影響するかは殆ど知られていない。閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive Sleep Apnea Syndrome; OSAS) 患者は睡眠中の上気道閉塞により低酸素血症、高血圧等のストレスに繰り返しさらされている。そこで、慢性ストレスを伴う睡眠が HSP72 レベルに影響するかを OSAS 患者の末梢血単核球を使って検討した。

11人の OSAS 患者で治療前の夜及び治療第一夜に末梢血単核球を分離し、HSP72 の蛋白及び mRNA レベルを各々ウェスタンブロット及びノーザンブロットで調べた。

HSP72 は治療前夜では睡眠時間の経過とともに減少したが、治療第一夜は正常人と同様睡眠中に有意に変わらなかった。ノーザンブロットでも同様の結果を示した。また OSAS 患者の方が正常人より HSP72 レベルは高く、慢性のストレスが高 HSP72 の原因である可能性が示唆された。

本研究は OSAS における HSP72 についての初めての知見である。OSAS 患者の HSP72 が正常人より多く、睡眠中相対的に減少することを示したものであり、OSAS の病態解明及び慢性ストレス下での熱ショック蛋白質の挙動の解明に寄与するところが多い。

従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

尚、本学位授与申請者は平成9年2月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。