

京都大学	博士（医学）	氏 名	高橋 憲一
論文題目	Humoral factors for oxidative stress and regulation of body weight in patients with Obstructive Sleep Apnea (閉塞型睡眠時無呼吸患者の酸化ストレス及び体重制御に関連する液性因子についての研究)		
(論文内容の要旨)			
閉塞型睡眠時無呼吸（OSA = obstructive sleep apnea）は高血圧、脳・心血管障害など生活習慣病の発症要因となる。OSA に伴う周期性低酸素は虚血再環流と同様に酸化ストレスになるとされている。肥満は OSA の重要な発症要因のひとつであるが、OSA 自体が肥満傾向を増す可能性も示唆されている。よって OSA が生体に酸化ストレスになり、体重制御にも影響を与えると仮説した。そこで酸化ストレスの指標としてチオレドキシン（TRX=Thioredoxin）、体重制御に関連する液性因子としてアディポネクチン、グレリン、レプチンを炎症の指標とともに OSA 患者にて検討した。 TRX、アディポネクチン、CRP、IL-6 について、41 名の OSA 患者を 12 名の非 OSA 患者と比較し、27 名の OSA 患者を持続陽圧呼吸療法（CPAP=continuous positive airway pressure）治療 1 ヶ月後、14 名を CPAP 未治療で 1 ヶ月後に測定し比較検討した。OSA 患者は非 OSA に比べ TRX（p=0.02）、CRP（p=0.02）は有意（p=0.02）に高くアディポネクチンは有意（p=0.02）に低かった。CPAP 治療 1 ヶ月にて TRX（p=0.03）、CRP（p=0.01）、IL-6（p=0.0008）は有意に減少し、アディポネクチンは有意（p=0.03）に増加した。TRX は周期性低酸素と同価の呼吸障害指数（RDI=respiratory disturbance index）に有意な相関（p=0.001）を示し、アディポネクチンは有意に逆相関（p=0.01）を示した。アディポネクチン(p=0.02)や CRP(p=0.0009)が BMI（=body mass index）に強く相関するのに対し、TRX(p=0.09)は相関しなかった。以上の結果は TRX が OSA 患者において BMI に左右されず酸化ストレスと CPAP の治療効果の良い指標となりうる可能性が示唆された。またアディポネクチンの低下が OSA 患者の生活習慣病リスクに関与している可能性も示唆された。 次に 21 名の OSA 患者のグレリンをアシル化（活性型）、脱アシル化と分離して治療前後で測定し、14 名の非 OSA 患者と比較検討した。また一部の患者でレプチンについても検討した。OSA 患者は体重が有意に低い非 OSA に比べアシル化グレリン（p=0.03）も脱アシル化グレリン（p=0.02）とも有意に高かった。1 ヶ月の CPAP 治療にてアシル化グレリンは有意（p=0.02）に低下したが、脱アシル化グレリンは低下しなかった。アシル化グレリンは RDI と有意な相関を示さなかった（p=0.14）が、脱アシル化グレリンは有意に相関（p=0.003）した。レプチンについての検討では有意な変化を認めなかった。グレリンは肥満にて低下することが知られており、以上の結果は、肥満傾向にあるにも拘わらず OSA 患者はグレリンが高値のため、より肥満傾向になる可能性及びグレリン抵抗性の状態になっている可能性が考えられた。 本研究において、OSA 患者は酸化ストレス下にあり、TRX は OSA 患者の酸化ストレス指標のひとつになりうることを示された。また、OSA の周期的低酸素等はグレリン、アディポネクチンなどの液性因子を介して体重制御や生活習慣病発症に関与している可能性が示唆された。			

（論文審査の結果の要旨） 閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)は肥満が主要な要因で心血管障害の発症が有意に多い。OSAに伴う周期性低酸素は組織に虚血再環流と同様の影響を与え、生体にとって酸化ストレスになりうる。未だ明らかでないOSAと肥満、心血管障害の関連を酸化ストレスで産生されるチオレドキシン (TRX)、炎症に関連するCRP、IL-6、脂肪細胞由来のアディポネクチン、体重に関連するグレリンを指標として検討した。 41名(含経鼻持続気道陽圧【CPAP】治療27名)のOSA患者と非OSAを検討した。患者の血中TRX値は有意に高く,CPAP治療にて減少した。アディポネクチン値は有意に低値で、治療後上昇したが、CRP,IL-6値と同様にBMIの影響を受けていた。TRX値は周期性低酸素の指標と考えられる呼吸障害指数にBMI、年齢に独立して相関していた。次に21名のOSA患者の血中グレリン値をアシル化(活性型)、脱アシル化と分離して治療前後で測定し、非OSAと検討した。OSA患者において早朝の血中グレリン値は非OSAに比較して活性型、脱アシル化とも有意に高く、治療にて活性型のみ有意に低下した。総グレリン値は呼吸障害指数と相関した。 以上の研究により、OSA患者においてCPAP治療は過剰な酸化ストレスとグレリン分泌異常を改善させる可能性を示し、血中TRX、グレリン値の治療前後の検討はOSAの病態解明に寄与するところが多い。したがって、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。 なお、本学位授与申請者は、平成20年4月17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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			