

氏 名	よしもと あきひろ 吉 本 明 弘
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1927 号
学位授与の日付	平 成 19 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure (腎不全における血漿グレリン及び非アシル化グレリン濃度)

論文調査委員 (主 査) 教 授 横 出 正 之 教 授 小 川 修 教 授 稲 垣 暢 也

論 文 内 容 の 要 旨

グレリンは28アミノ酸残基からなるアシル化ペプチドホルモンで、N末端から3番目のセリン残基がアシル化されている。グレリンは主に胃で産生され、グレリンを静脈内投与すると成長ホルモン (GH) 分泌促進のほか、血圧降下、心拍出量増加、摂食量増加・脂肪蓄積・体重増加、胃酸分泌・胃蠕動亢進など心血管系、消化器系や代謝に対する多彩な作用を発揮する。一方、修飾を有さない非アシル化グレリンはGH分泌促進作用を有さないが、最近末梢組織への直接作用により、血管拡張、脂肪蓄積などの効果を示すことが報告されている。血中グレリン濃度は絶食状態や痩せで上昇するが、それ以外の調節についてはほとんど不明である。本研究では血中グレリン濃度に対する腎不全の影響および血中GH濃度に対するグレリン濃度の影響を明らかにするために、腎不全患者において血漿グレリン、非アシル化グレリンおよびGH濃度を検討した。

腎疾患の診断及び治療のために京都大学医学部附属病院に入院した41名の腎機能正常者、及び軽度あるいは高度の腎不全患者において、血漿グレリン、非アシル化グレリンおよびGH濃度を測定した。グレリンの濃度測定にはペプチド抽出後、2種類のラジオイムノアッセイ、即ちアシル化部位を含むN末端のエピトープを認識しグレリンのみを検出するもの (N末端免疫活性, N-IR)、及びC末端のエピトープを認識し、グレリンと非アシル化グレリンの両方を等モルの交叉性で検出するもの (C末端免疫活性, C-IR) を用いた。また、血中グレリンペプチドの代謝における腎臓の役割を検討するため、血液透析前後での血中グレリン濃度を測定した。さらにC57BL/6マウスに片腎摘出・両腎摘出を施行し、それぞれ48時間後・16時間後の血中濃度及び胃での産生について検討した。

腎機能正常者においては、血漿N-IR (真のグレリン濃度) は $9 \pm 2 \text{ fmol/ml}$, C-IR (グレリンと非アシル化グレリンの総和) は $156 \pm 29 \text{ fmol/ml}$ であった。すなわちC-IRで測定した血中グレリンペプチド総量のうち、グレリン自体はわずか6%を占めるにすぎなかった。次に腎不全患者においてC-IRを検討すると、保存期高度腎不全 (血清クレアチニン 3 mg/dl 以上) では平均で腎機能正常者の2.4倍、血液透析施行中の末期腎不全患者では2.8倍に増加し、全体で見るとC-IRは血清クレアチニン濃度と高い相関を示した ($P < 0.0001$, $r = 0.62$)。一方、N-IRは腎機能悪化に伴う上昇を認めなかった。次に血漿GH濃度とN-IR, C-IR, 血清クレアチニン濃度の関係を検討すると、それぞれ $r = 0.46, 0.49, 0.38$ の有意の正の相関を認めた。以上より、GH濃度はグレリン濃度及び腎機能という少なくとも2つの要素によって影響を受けることが示唆された。

グレリンの代謝における腎臓の役割については、1回の血液透析によりC-IRは53%, N-IRは74%, GHは90%除去された。さらに正常マウスに腎摘を行うと、C-IR濃度は片腎摘後で1.3倍、両腎摘後では3.1倍に増加した。一方、グレリンの主たる産生臓器である胃については、両腎摘により組織内グレリンC-IR, mRNAとも変化を認めなかった。即ち、腎不全における血中グレリンC-IR上昇には腎臓での代謝の関与が大きいことが明らかとなった。

以上の成績より、腎臓は非アシル化グレリンのクリアランスあるいは分解に重要な役割を果たしていること、循環血中グレリン濃度は血中GH濃度の調節に関与している可能性があることが明らかとなった。また、腎不全において増加する非アシル化グレリンは、腎不全の合併症である高血圧、痩せに対して防御的に作用している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

グレリンは主に胃で産生されるアシル化ペプチドホルモンで、成長ホルモン（GH）分泌促進、血圧降下、心拍出量増加、摂食量増加など多彩な作用を発揮する。一方、修飾を有さない非アシル化グレリンも血管拡張、脂肪蓄積などの効果を示す。血中グレリン濃度は絶食や痩せで上昇するが、それ以外の調節はほとんど不明である。本研究では血中グレリン濃度に対する腎機能の影響および血中GH濃度に対するグレリン濃度の影響を明らかにするために、種々の腎疾患の精査加療のために入院した41名の腎機能正常者及び軽度あるいは高度の腎不全症例において、血漿グレリン、非アシル化グレリンおよびGH濃度を検討した。

腎機能正常者においては、血中グレリン総量（グレリン+非アシル化グレリン）のうち、グレリンは6%を占めていた。次に腎不全患者において血中グレリン総量を検討すると、血清クレアチニン濃度と高い相関を示した。一方、血漿GH濃度はグレリン濃度及び血清クレアチニン濃度と有意の正の相関を認めたため、GH濃度はグレリン濃度及び腎機能という少なくとも2つの要素によって影響を受ける可能性が示唆された。

以上の研究は、血中グレリン濃度の調節機構及びその病態生理的意義の解明に貢献し、腎不全の病態の理解や新たな治療法の開発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19年3月7日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。