

学位授与番号	医博甲第1053号
学位授与年月日	平成4年3月25日
氏名	住田 亮
学位論文題目	慢性腎不全における成長障害：成長ホルモン-インスリン様成長因子系の異常に関する研究
論文審査委員	主査 教授 谷口 昂 副査 教授 竹田 亮 祐 教授 小林 健 一

内容の要旨および審査の結果の要旨

慢性腎不全患児の成長障害は、臨床上の大きな問題であり、近年、この原因として成長ホルモン（GH）-インスリン様成長因子（IGF）系の異常、ことに、IGF結合蛋白（IGF-binding protein, IGF-BP）の変動が注目されているが、その詳細は明らかでない。著者は腎不全患児および80%腎切除により作製した腎不全モデルラットにおけるIGF、IGF受容体、IGF結合蛋白の動態につき検討するとともに、成長ホルモン（GH）投与による腎不全ラット成長障害の改善のメカニズムにつき検討を加えた。得られた成績は下記に要約される。

1. 慢性腎不全患児のGH基礎値およびRIAで測定したIGF-I値には軽度の増加がみられたが、Radio-receptor assayで測定したIGF-I値は低下しており、IGF-Iの受容体に対する親和性の低下が推察された。赤血球のIGF-I受容体自体には著変はなかった。
2. ヒト線維芽細胞培養系に腎不全患児血清を添加すると、細胞増殖能は著しく抑制され、この抑制効果は透析、酸処理で影響されない。
3. 慢性腎不全患児の血中IGF-BPは内因性IGF-Iと結合していない非飽和IGF-BP、内因性IGF-Iを除去した総IGF-BPともに有意の増加を示し、その増加の様式は低分子IGF-BPに止どまらず、高分子IGF-BP分画にも及んだ。
4. 腎不全ラットモデルでも血清IGF-I値には対照と差はみられないが、非飽和および総IGF-BPは著しく増加し、IGF-I/総IGF-BP比に低下がみられたが、肝、腎のIGF-I受容体自体には、対照との間に大差はなかった。
5. 腎不全ラットでは肝GH受容体、血中GH結合蛋白は低下するが、GH投与により血中IGF-I値は約2倍に上昇し、GH受容体を介するIGF-I産生には異常を認めない。一方、GH投与は血中IGF-BPには殆ど影響を与えない。
6. GH投与により、組織学的には腎不全ラット長管骨の成長軟骨層はその厚みを増し、成長障害もかなり改善された。

以上の成績から、慢性腎不全ではGH分泌、GH受容体、血中IGF-I値、IGF受容体自体には著変はないが、血中IGF-BPは著しく増加し、IGF-Iの受容体に対する親和性の低下をもたらすものと考えられた。また、GH投与は血中IGF-IとIGF-BPのバランスを正常化することにより、成長障害の改善をもたらすものと推察した。本研究は慢性腎不全における成長障害とGH-IGF-I系の変化、ことに、IGF-BP増加の関与、さらに、GH投与による成長障害の改善の機構を明らかにするなど、内分泌代謝学に寄与するところが大きいと評価された。