

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	黄 玉 哲
論文審査担当者	主 査 山 田 充 彦 副 査 多 田 剛 ・ 樋 口 京 一
Serum sulfatide abnormality is associated with increased oxidative stress in hemodialysis patients (血液透析患者における血清スルファチド異常は酸化ストレスの増加と関連する)	
(論文の内容の要旨)	
【背景と目的】 スルファチドは、ガラクトシルセラミドのC3位に硫酸基が結合した代表的なスフィンゴ糖脂質である。様々な臓器に広く分布するが、血清中にもリポ蛋白に含有され存在している。過去の基礎的研究によると、血清中のスルファチドは動脈硬化の進展、血液凝固、血小板凝集に関連し作用することが示唆されている。過去の横断的研究において、心血管病が多発する血液透析患者で血清スルファチドを測定してみたところ、透析患者では著しく血清スルファチド値が低下すること、また、心血管病既往のある患者では血清スルファチド値異常が顕著になることが判明した。これらの結果は、血清スルファチド値異常が心血管病発症に関連する可能性を示唆している。透析患者の血清スルファチド異常の出現機序は不明であるが、我々は透析年数とともに血清スルファチド値が低下する興味深い現象を見出した。しかし、横断研究では、個々の症例の時間依存的変化を検出することは困難であるため、本研究ではこの現象を3年間の追跡研究により確定させることを第一の目的とした。また、血清スルファチド値異常の機序解明を第二の目的とし、様々な臨床的データとともに統計的に解析した。 過去の動物実験や腎移植患者を対象とした研究で、我々は代表的な酸化ストレスマーカーである malondialdehyde (MDA) と血清スルファチド値異常との関連性を報告しているため、本研究でも MDA を含めて解析することとした。	
【対象及び方法】 本研究に同意した信州大学腎臓内科関連病院の外来維持血液透析患者 201 名の内、除外基準 (担癌、感染症、同意の撤回) に抵触しない 156 名を 3 年間経過観察した。経過観察中に死亡した患者 34 名と臨床検査値やサンプルに欠損のある患者 27 名を除外し、最終的に 95 名を解析した。血清サンプルは、症例登録時、18 か月後、36 か月後の時点で、週初めの透析施行直前に採取した。本研究の遂行に当たっては、ヘルシンキ宣言を遵守した。また、本研究のプロトコールは信州大学医学部倫理委員会にて審議され了承されている (承認番号 750)。血清スルファチド測定法としては、血清サンプルより脂質抽出を行った後に、スルファチドを可溶性のリゾスルファチドに変換し、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析器 (MALDI-TOF MS) にて含有量を測定した。スフィンゴイド種により 7 種類のスルファチドが検出されるため、その総和を血清スルファチド値と定義した。MDA 測定法については、比色定量法により測定を行った。 統計解析方法について血清スルファチド値や MDA の時間依存的変化については、Wilcoxon matched-pairs signed-rank test を用いた。スルファチドと各種臨床検査値との関連性については、相関解析および多変量線形解析を用いた。	
【結果】 透析患者の血清スルファチド値の平均値は健常者の 50%未満に低下しており、心血管病の既往がある患者では既往の無い患者に比較し有意に血清スルファチド値が低くなることが再確認された。3年間の追跡調査により、血清スルファチドは時間依存性に有意に低下し、MDA は時間依存性に有意に上昇することが確認された。多変量線形解析では、時間依存的な血清スルファチド値の推移と有意に関連するのは、MDA の推移のみであることが判明した。	

【結論】本研究は、透析患者の血清スルファチド値異常が時間依存的に悪化すること、また、その時間依存性の血清スルファチド異常が酸化ストレスの上昇に関連することを初めて明らかにした。この結果から、酸化ストレスの上昇は血清スルファチド異常の増悪因子になりうる可能性が示唆された。血清スルファチド値異常や酸化ストレスは血液透析患者の心血管病発症に関連する可能性があるため、それらに対する新たな治療法の開発が必要であると思われた。