

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	平塩秀磨
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目			
Telomeric G-tail length and hospitalization for cardiovascular events in hemodialysis patients (血液透析患者におけるテロメア G テール長と心血管事故による入院イベントとの関係)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	檜山 英三	
審査委員	教 授	松原 昭郎	
審査委員	講 師	石田 隆史	
〔論文審査の要旨〕			
<p>テロメアは真核生物の染色体末端に位置し、6 塩基からなる 5'-TTAGGG-3' の繰り返し配列を有する構造をしている。細胞の分裂・増殖には DNA の複製が必須であるが、複製時には完全な複製が得られず、複製のたびに染色体末端のテロメア長は短縮していく。これを末端複製問題といい、細胞の老化、ひいては臓器機能不全や個体寿命に関わると考えられている。Telomeric G-tail (以下 G-テールと略する) は、テロメアの最末端部分に位置し、T-ループ構造を維持する上で極めて重要な役割を果たす。このループ構造は染色体の保護機構を司り、テロメアの安定性に大きく関与している。酸化ストレスなどの作用により、まず G-テールが先行して傷害を受け、ループ構造の維持が困難となりテロメア長が短縮していく。in vitro の研究では、総テロメア長の短縮よりも G-テール長の短縮が、より鋭敏に細胞老化を反映すると報告されている。一方、この G-テール長の測定手順は煩雑であり、多検体の評価が難しく、臨床検体での検証がなされてこなかった。これに対して近年 hybridization protection assay 法を用いて G-テール長を測定する手法が確立した。申請者は、この手法を用いて G-テール長が、血液透析患者における将来の心血管イベントの予測因子として、総テロメア長より有用であるという仮説の下、前向き観察研究を行った。</p> <p>維持血液透析患者 203 名を対象とし、中央値 48 ヶ月の追跡期間中に生じた新規の心血</p>			

管イベントと G-テール長または総テロメア長との関連を調査した。コントロール群としては、腎疾患を有さず、血液透析患者群と年齢および性別をマッチさせた 203 人のボランティアを被験者として選定した。

G-テール長と総テロメア長は、コントロール群よりも、血液透析患者群で有意に短縮していた。G-テール長は独立して心血管疾患の既往歴と負の相関を有していた。追跡期間中に延べ 80 件の新規心血管イベントが発症した。年齢、性別、心血管イベント既往、CRP、ビタミンD薬使用の有無、血清リン値と血清 intact-PTH 値で調整を行った後にも、G-テール長は心血管イベントの新規発症と関連していた(HR per log luminescence signals (rlu) 0.12, 95% CI 0.12 - 0.50)。しかし、総テロメア長は心血管イベント既往とも新規発症心血管イベントとも関連しなかった。本研究では、血清リン値の上昇と、G-テール長・総テロメア長の延長が関連したが、リン濃度が高値である患者群の背景として、リンを含むタンパク質の摂取が活発であり、身体活動性が高い患者背景であったためと考えられた。

酸化的ストレスおよび慢性炎症は、心血管イベントの危険因子としてよく知られており、総テロメア長短縮において主要な役割を果たしていると報告されている。CKD 患者における G-テール短縮も酸化ストレス曝露に起因し、これは G-テール内に多く含まれるグアニンが、特に酸化ストレスへの反応が鋭敏であることに拠ると考えられた。

健常者における G-テール・総テロメア長の短縮は主として加齢に伴う細胞分裂により生じると考えられている。一方、透析患者においては、透析に至る前の CKD の段階からそれらの短縮が加速していた結果で、これは腎疾患等に基づく酸化ストレス・炎症などの他の要因が寄与している可能性が考察された。

心血管イベントの予測因子として G-テール短縮のみが有意であったことから、G-テール長は急激、かつ総テロメア長に先行して変動する因子であり、この際には総テロメア長が維持されたまま、G-テール長のみが短縮することが示唆された。この時に生じる病態としては、G-テールの短縮により T-ループが開裂し、総テロメア長自体は維持されていても、Telomere dysfunction が生じることが考えられた。先行研究のように、健常者と患者群比較のような大きな差異を有し、長期間の影響を受けた環境においては総テロメア長でも有意差を検出するが、患者群間の微細な差異などを検出するには G-テール長の方がより有用と考えられた。

以上の結果から、本論文は G-テール長が新規心血管イベント発症の新規の予測因子となり得ることを明らかにし、本マーカーが透析患者の疾患管理に有用である可能性を示した、優れた論文であると考えられる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。