

様式(7)

報告番号	甲栄 第 224号
論 文 内 容 要 旨	
氏 名	渡里 恵梨子
題 目	<p>Fluctuating plasma phosphorus level by changes in dietary phosphorus intake induces endothelial dysfunction (食事性リンの摂取量の変化による血漿リン濃度の変動は血管内皮機能障害を惹起する)</p>
<p>慢性腎不全患者、特に長期透析患者の生命予後を規定する最も重要な要因は心血管系疾患であり、それら心血管系疾患による死因の約半数は動脈硬化に起因する冠動脈疾患である。近年その原因として慢性腎不全に伴う高リン血症が、動脈硬化の発症・進展の独立したリスクファクターとして注目されている。血中のリン濃度は、健常者において、食事やサーカディアンリズムにより変動し、また末期透析患者においては、透析前後で大きく変動することが知られている。そこで、本研究では、リン摂取量および血中リン濃度の変動が、血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、血中リン濃度の変動モデルとして、低リン食と高リン食の交互投与モデル動物を作製し、血中リン濃度の変動が血管内皮機能に与える影響について検討した。</p> <p>正常雄性 SD ラット 10 週齢に、標準食(0.6%P)を投与した群をコントロール群、低リン食群(P0.02%)、高リン食群(P1.2%)、2 日間毎に高リン食と低リン食を交互に投与した群を交互投与群とし、16 日間投与した。解剖日直前の食事の影響を考慮するために、交互投与群は高リン食で終了する群(LH 群)と低リン食で終了する群(HL 群)を準備した。投与終了後、胸部大動脈リングを調製し、等尺性トランスデュースーを用いフェニレフリンによる収縮後にアセチルコリンあるいは sodium nitroprusside による血管弛緩反応を評価した。</p> <p>高リン食投与群は、標準食投与群に比べてリン摂取量が2倍であったが試験期間を通して血漿リン濃度に有意差は見られなかった。一方、低リン食群では、著明な血漿リン濃度の低下を認めた。標準食投与群と交互投与群では16日間の総リン摂取量はほぼ同じであったが、交互投与群では試験期間中のリン摂取量の変動に伴い血漿リン濃度も大きく変動し、解剖時の血漿リン濃度は、LH 群で高く、HL 群で低値を示した。一方、解剖時の血管内皮機能を評価したところ、高リン食投与群でアセチルコリン依存性の血管弛緩反応に有意な低下が認められた。交互投与群では、LH 群、HL 群ともに解剖時の血漿リン濃度に関係なくアセチルコリン依存性血管弛緩反応が有意に低下した。標準食投与群と比し、高リン食群および交互投与群において、酸化ストレスマーカーである 8-OHdG の血漿濃度の有意な増加ならびに、血管内皮における MCP-1 や TNF-α などの炎症関連因子の mRNA 発現の上昇を認めた。また、eNOS の不活性化に関わる Thr497 のリン酸化の有意な増加が認められた。</p> <p>以上の結果より、リンの過剰摂取だけでなくリン摂取量の変動による血中リン濃度の変動が大きいと、酸化ストレスの増大や eNOS の不活性化、炎症関連因子の発現増加を介して血管内皮機能障害が惹起されることを見出した。食事や透析などによる血中リン濃度の変動は、血管内皮機能障害を惹起し、動脈硬化発症および進展に関与することが示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨	
報告番号	甲栄第 224 号 氏名 渡里 恵梨子
審査委員	主査 宮本 賢一 副査 寺尾 純二 副査 首藤 恵泉
題目	Fluctuating plasma phosphorus level by changes in dietary phosphorus intake induces endothelial dysfunction (食事性リンの摂取量の変化による血漿リン濃度の変動は血管内皮機能障害を惹起する)
著者	Eriko Watari, Yutaka Taketani, Tomoyo Kitamura, Terumi Tanaka, Hirokazu Ohminami, Maerjianghan Abuduli, Nagakatsu Harada, Hisami Yamanaka-Okumura, Hironori Yamamoto, Eiji Takeda
	平成26年 9月 2日 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition に受理済
要旨	<p>本研究は、血中リン濃度の変動により血管内皮機能障害が生じることを示したものである。</p> <p>慢性腎臓病における高リン血症は、動脈硬化の発症・進展に関わり、心血管疾患の発症リスクを増加させることが知られている。血中リン濃度は、食事や日内リズムにより変動する。特に、血液透析患者では透析の前後で血中リン濃度が大きく変動する。本研究は、食餌中のリン濃度を大きく変化させ、血中リン濃度が変動するモデルを作成し、血管内皮機能に及ぼす影響について検討した。</p> <p>正常雄性SDラット10週齢に、標準食(P0.6%)を投与した群をコントロール群、低リン食群(P0.02%)、高リン食群(P1.2%)、2日間毎に高リン食と低リン食を交互に投与した群を交互投与群とし、16日間投与した。解剖日直前の食餌の影響を考慮するために、交互投与群は高リン食で終了する群(LH群)と低リン食で終了する群(HL群)を準備した。投与終了後、胸部大動脈リングを調製し、等尺性トランスデューサーを用い、フェニレフリンによる収縮後にアセチルコリンによる血管弛緩反応を評価した。また、血管内皮細胞における一酸化窒素合成酵素(eNOS)のリン酸化、単球遊走化因子(MCP-1)および腫瘍壊死因子(TNF-α)のmRNA発現量、血中8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン(8-OHdG)について検討した。</p> <p>その結果、標準食投与群と交互投与群では16日間の総リン摂取量はほぼ同じであったが、交互投与群では試験期間中のリン摂取量の変動に伴い血漿リン濃度も大きく変動し、解剖時の血漿リン濃度は、LH群で高く、HL群で低値を示した。一方、解剖時の血管内皮機能を評価したところ、交互投与群では、LH群、HL群ともに解剖時の血漿リン濃度に関係なくアセチルコリン依存性血管弛緩反応が有意に低下した。また、eNOSの不活性化に関わる497番目のトレオニンのリン酸化の有意な増加が認められ、内皮依存性血管弛緩反応の低下に関与していることが示唆された。さらに、標準食投与群と比べて、高リン食群および交互投与群において、8-OHdGの血漿濃度の有意な増加ならびに、血管内皮におけるMCP-1およびTNF-α mRNA発現の上昇を認めた。これらの酸化ストレスや炎症関連因子の増加は、血漿リン濃度の変動が血管内皮機能障害および動脈硬化進展に関与することが示唆された。</p> <p>本研究は、リン摂取量の変動による血中リン濃度の変動が血管内皮障害および動脈硬化進展に関わることを示したものであり、博士(栄養学)の学位授与に値するものと判定した。</p>