

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 泉 雄介

論 文 題 目

Impact of circulating cathepsin K on the coronary
calcification and the clinical outcome in chronic kidney
disease patients

(慢性腎臓病患者の冠動脈石灰化および臨床経過におけるカテプシンKの影響)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

古森 公浩 

委員

名古屋大学教授

長谷川 好規 

委員

名古屋大学教授

碓氷 章彦 

指導教授

名古屋大学教授

室原 豊明 

論文審査の結果の要旨

慢性腎臓病 (CKD)患者における、カテプシン K (CatK)と冠動脈石灰化 (CAC)および主要心血管イベント (MACCE)との相関について検討を行った。統計学的検討の結果、CatKはCKDにおけるMACCEと有意な相関を有していた。糖尿病の有無で患者を2群に分け、それぞれの群において同様に解析を行ったところ、CatKは非糖尿病のCKD症例においてCACとも相関が認められたが、逆に糖尿病を有するCKD症例においてはこれらの相関は認められなかった。血清CatK値の上昇には脂質異常症およびLDL/HDL比が関与していることが示された。この結果、CatKはCKDの予後に重要なMACCEの予測因子として有用である可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. CatKは破骨細胞で発見されたが、動脈硬化性病変(特に平滑筋細胞)にも高い発現が見られる。CKDにおいて腎性骨異常症と血管石灰化が相関することも知られていることから、CatKがタンパク分解作用を介してCACに作用しているものと考えられる。CACとMACCEには強い相関があり、CatKもCACを促進することでMACCEの増加に関与していると考えられる。

2. 動物実験にて細胞外LDL粒子の凝集や血管内皮細胞のプロテオグリカンへのLDL結合にカテプシンが関与していることが知られている。CatKも同様に活性化マクロファージへのコレステロール吸収を促進し、動脈硬化性プラークの不安定化からMACCEの発生率が上昇している可能性が考えられる。これまでの研究では動脈硬化性プラークに浸潤したマクロファージ、脂質コアと線維性キャップの境界においてCatKが増加することも示されており、血管石灰化のみならず動脈硬化性プラークの不安定化も介してCatKがMACCEの発生に寄与していることが予想される。

3. CatKは代謝異常においても複数の働きがあることが知られており、CatKノックアウトマウスを用いた研究ではCatKが糖尿病や心肥大の進行とも関連が深いことが示されている。同時にCatKも血糖値やインスリン濃度により調整されることが知られており、糖尿病からの影響を受けることで本来のCatKとMACCEおよびCACとの相関が認められなくなったものと考えられる。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	泉 雄介
試験担当者		主査	古春公浩	長副由規
		指導教授	室原豊明	碓氷章孝

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. カテプシン K が冠動脈石灰化および主要心血管イベントに關与するメカニズムについて
2. カテプシンKと脂質異常が互いに關するメカニズムについて
3. 糖尿病を有する慢性腎臟病患者ではカテプシン K が冠動脈石灰化および主要心血管イベントとの關を失う理由について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。