

氏名(本籍)	ひら た ゆ み 平 田 裕 美 (兵 庫 県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 甲 第 5846 号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	血漿中塩基性線維芽細胞成長因子の濃度変化は閉塞性睡眠時無呼吸症候群の重症度を反映する

主	査	筑波大学教授	博士(医学)	朝 田 隆
副	査	筑波大学講師	博士(医学)	高 橋 昭 光
副	査	筑波大学助教	博士(医学)	飯 嶋 良 味
副	査	筑波大学講師	博士(医学)	笹 原 信一朗

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) は低酸素下で遺伝子発現が誘導される低酸素誘導型サイトカインである。本研究では OSAS の病態と bFGF の特性を鑑み、OSAS 患者において、血液中の bFGF 濃度変化が睡眠時の間歇的低酸素曝露に影響を受けることで高感度に OSAS 重症度を反映すると仮定し、bFGF が新規の有用な OSAS 重症度診断因子となる可能性を検証した。

(対象と方法)

筑波大学附属病院睡眠呼吸外来を受診した患者 30 名を対象とし、ポリソムノグラフィー (polysomnography: PSG) にて OSAS 重症度を判定した。PSG 当夜と PSG 終了直後の朝に採血をおこない、血漿を採取した。サンドイッチ酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) により血漿中の bFGF 濃度、血管皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF0) 濃度を測定し、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、赤血球数、ヘモグロビン A_{1c} と共に、各測定項目の濃度変化と OSAS の重症度との相関を検証した。

(結果)

重症 OSAS 患者において、血漿 bFGF 濃度が起床後に統計学的有意に上昇していることが確認された。一方、血漿 VEGF 濃度、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、赤血球数には統計学的な差異は認められなかった。また、就寝前と起床後の血漿 VEGF 濃度変化量とヘモグロビン A_{1c} は、OSAS 重症度を示す評価項目との間に相関関係が認められなかった。しかしながら、就寝前と起床後の血漿 bFGF 濃度変化量は、OSAS 重症度を示す評価項目と有意な相関を認めた。

(考察)

本研究では、低酸素誘導型サイトカインである bFGF の血漿中濃度が、OSAS 患者では睡眠時間間歇的低酸素曝露によって一過性に上昇することが示された。更に、睡眠前後の血漿 bFGF 濃度変化は OSAS 重症度を評価する AHI・Arousal index・CT90・4%ODI・最長無呼吸時間との有意な正の相関を、SpO₂ 中央値・SpO₂

最小値との有意な負の相関を認めた。以上から、血漿 bFGF 濃度変化は OSAS 患者における低酸素曝露の程度、即ち OSAS 重症度を鋭敏に反映していることが強く示唆された。故に、bFGF は OSAS 重症度を高感度に反映する新規の有用な可溶性診断因子になり得る可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) は、睡眠関連呼吸障害群に分類され、その中で最も頻度が高い。日本での潜在的な有病率は 200 万人に及ぶと予想されている。OSAS の臨床症状は様々だが、睡眠時の症状と日中の症状に分けられる。これらが相まって QOL を著しく損なう。

次に低酸素下で遺伝子発現が誘導される低酸素誘導型サイトカインに塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) がある。本物質の生理学的意義が近年様々な観点から注目されている。しかし OSAS の重症度と全身的 bFGF 濃度の関係を検証した報告はこれまでに無い。また OSAS 重症度を高感度に反映し、決定的な OSAS 診断マーカーとして利用可能な血液中可溶性因子は未だ同定されていない。

そこで本研究では、OSAS 重症度を PSG により診断し、睡眠前後 (就寝前と起床後) の血漿 bFGF 濃度、血漿 NFGF 濃度、Hb、Hct、RBC の濃度を測定し、OSAS 重症度との関係を検証した。また睡眠前後の血漿 bFGF 濃度変化量、血漿 VEGF 濃度変化量と、OSAS 重症度を示す評価項目との相関関係を統計学的に検証した。

その結果、血漿 bFGF 濃度変化は OSAS 患者における低酸素曝露の程度 (OSAS 重症度) を鋭敏に反映していることを示した。つまり bFGF は OSAS 重症度を高感度に反映する新規の有用な可溶性診断因子になり得る可能性がある。

以上の結果は、この分野において有用な臨床的な知見であると考えられる。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。