



Title	腎疾患における腎25-hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase活性
Author(s)	里村, 憲一
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36645">https://hdl.handle.net/11094/36645</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	さと 里	むら 村	けん 憲	いち 一
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8 3 8 5	号	
学位授与の日付	昭和 63 年 12 月 1 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			
学位論文題目	腎疾患における腎 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> -1-hydroxylase 活性			
論文審査委員	(主査) 教授 藪内 百治			
	(副査) 教授 園田 孝夫    教授 鎌田 武信			

### 論文内容の要旨

#### 〔目 的〕

ビタミンD<sub>3</sub>は最終的に腎で1位が水酸化されカルシウム (Ca), リン (P) 代謝を調節している。臨床的には血中1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>値を測定することにより、活性型ビタミンDの動態を調べているわけであるが、腎の25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1-hydroxylase (以下、1-hydroxylase) を直接測定できれば、Ca, P代謝異常を合併する疾患の病態を解明する上で有益と思われる。しかし哺乳類の組織には測定を阻害するビタミンD結合蛋白が含まれるため *in vitro* での測定は困難であった。最近、田中洋子らは、基質である25-OH-D<sub>3</sub>を大量に加えることにより本酵素活性の測定を可能にした。著者らは、この方法を、micro modification し、各種腎疾患での本酵素活性を検討した。

#### 〔方 法〕

対象：腎生検を行った患児中、標本を組織学的検査に用いて残った部分が利用可能であった無症候性血尿または蛋白尿12例 (Group A), プレドニゾロン (15-20mg/日) 投与中で腎機能正常の4例 (SLE 2例および特発性ネフローゼ症候群2例) (Group B), 軽度腎機能低下 (GFR; 65.1±6.1ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 3例 (Group C), および腎移植時に組織を採取しえた重度腎機能低下5例 (Group D) の計24例である。

酵素活性の測定：組織をホモゲナイズ後、非標識25-OH-D<sub>3</sub>を加え、37°Cでインキュベート後、生成した1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>を Competitive Protein Binding Assay 法により測定し、1-hydroxylase 活性を求めた。

〔成績〕

	Group A	Group B	Group C	Group D
1-hydroxylase (pg/mg tissue/20 min)	83.2 ± 37.7	81.1 ± 27.1	75.4 ± 2.4	8.5 ± 3.7 <sup>a</sup>
Blood				
Calcium (mg/dl)	9.2 ± 0.4	9.1 ± 0.8	9.0 ± 0.7	8.7 ± 1.4
Phosphorus (mg/dl)	4.7 ± 0.4	4.3 ± 1.0	4.6 ± 1.0	8.1 ± 1.5 <sup>a</sup>
25-OH-D (ng/ml)	18.5 ± 6.1	10.5 ± 2.2 <sup>b</sup>	12.8 ± 2.8	21.9 ± 6.3
1,25-(OH) <sub>2</sub> -D (pg/ml)	66.5 ± 19.5	53.8 ± 12.3	77.9 ± 4.1	41.4 ± 18.5 <sup>b</sup>
Tmp/GFR (mg/dl 100GF)	4.03 ± 0.45	4.00 ± 0.71	3.45 ± 0.43 <sup>b</sup>	ND
Urine				
Calcium/creatinine	0.07 ± 0.03	0.18 ± 0.07 <sup>a</sup>	0.08 ± 0.08	ND

<sup>a</sup>Significantly different ( $P < 0.01$ ) from the value in group A.

<sup>b</sup>Significantly different ( $P < 0.05$ ) from the value in group A.

〔総括〕

Group AではCa, P代謝異常は認められず, 1-hydroxylaseの存在する腎尿細管にも変化が認められなかった。従って, Group Aの1-hydroxylase活性値 $83.2 \pm 37.7$  pg/mg tissue/20minは小児の正常値を示していると考えられる。Group Bの1-hydroxylase活性値は, Group Aとの間に有意差を認めなかった。15-20mg/日のプレドニゾロン量では, 1-hydroxylase活性に明かな影響は与えないと思われる。腎機能低下例においては, ネフロン数の減少による1-hydroxylase活性の低下が予想される。しかしGroup Cの1-hydroxylase活性値は, Group Aとの間に有意差は認められなかった。従って, 軽度腎機能低下例では, 上昇した血中副甲状腺ホルモン刺激による1-hydroxylase活性の亢進と, ネフロン数の減少に伴う1-hydroxylaseの抑制が均衡し, 結果として変化が認められなかったものと思われる。しかし, 重度腎機能低下例では, 血清P値の上昇およびネフロン数の著名な減少により1-hydroxylase活性は極度に抑制され, 副甲状腺ホルモンの刺激によっても回復しないと思われる。

論文の審査結果の要旨

本研究は, ヒト腎生検標本の一部を用いて, 腎25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1-hydroxylase (1-hydroxylase)を世界で始めて測定し, 小児における正常値を明らかにした。

また長期プレドニゾロン服用例, 軽度腎機能低下例および重度腎機能低下例においても1-hydroxylase活性を測定し, 前2群では正常範囲内にあるが, 重度腎機能低下例では低下していることを明らかにした。この知見は直接ヒト1-hydroxylase活性を測定し, 腎疾患における1-hydroxylase活性の調節機構を明らかにする上で, 新しい重要な知見であり, 学位に値すると思われる。