



Title	低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病における血清リノ濃度の腎 250HD3-1 位水酸化酵素活性に及ぼす影響
Author(s)	山岡, 完次
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37353">https://hdl.handle.net/11094/37353</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 【13】

氏名・(本籍)	山岡完次
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9241 号
学位授与の日付	平成2年5月14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	低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病における血清リン濃度 の腎250HD <sub>3</sub> -1位水酸化酵素活性に及ぼす影響
論文審査委員	(主査) 教授 岡田伸太郎 (副査) 教授 小野 啓郎 教授 園田 孝夫

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病(XLH)は、過リン酸尿、低リン血症を伴うビタミンD抵抗性のクル病であり、本症では、ビタミンD代謝異常が存在するという報告が多くみられる。通常、低リン血症は、腎での250HD<sub>3</sub>の1位水酸化反応を刺激することが知られているが、本症および本症のモデル動物である低リンマウスでは、低リン血症が存在するにもかかわらず血中1,25-(OH)<sub>2</sub>D濃度は、正常ないし正常下限である。血清リン(P)濃度と腎での1位水酸化酵素活性との関係を低リンマウスを用いて検討した。また、リン酸一回投与によるビタミンD代謝物におよぼす影響を健常者および本症患者について検討した。

## 〔方法〕

- I. 正常マウスおよび、低リンマウス(C57BL/6J Hyp/Y)を正常食または、低P食・高P食で7-10日間飼育した。低リンマウスにおいては、さらに高P食による低Ca血症を補正するために、高P高Ca食群も検討した。腎皮質での1位水酸化酵素活性を測定した。
- II. 健常者(27~47才)7名およびXLH患者(2~51才)12名に対して、経口リン負荷試験(Pとして40-50mg/kg 最大2000mg)を施行した。本症患児のうち2名は、未治療時に施行し、うち1名は、治療後にも行った。治療中の患者は、約4週間治療を中断した後、行った。

## 〔結果〕

I. A. 正常マウス：低P食により1位水酸化酵素活性は、平均 $15\text{ pg/mg tissue}/20\text{ min}$ から $49\text{ pg/mg tissue}$ へ上昇したが、高P食では、低Ca血症を伴うため $22\text{ pg/mg tissue}$ と有意な変化は認められなかった。

B. 低リンマウス：低P食下では、1位水酸化酵素活性は、 $20\text{ pg}$ から $8\text{ pg/mg tissue}$ に低下した。高P食では、著明な低Ca血症が認められ $77\text{ pg/mg tissue}$ へ増加したが、高P高Ca食で飼育した場合、低Ca血症の改善が認められるにもかかわらず、 $201\text{ pg/mg tissue}$ へと著明な増加がみられた。血清Ca濃度に有意な変化をきたさない群間で、血清P濃度と1位水酸化酵素活性との間に正常マウスとは異なり、有意な正の相関が認められた。

II. A. 健常者：血清P濃度は、平均 $3.4\text{ mg/dl}$ から投与2時間後には、 $5.8\text{ mg/dl}$ に上昇した。血清Ca値は、 $9.4\text{ mg/dl}$ から徐々に低下した。副甲状腺ホルモンは、intact PTHとmid-region PTHを測定したが、負荷後2時間には、すでに有意に上昇していた。分泌量を反映するといわれるintact PTHは、その後低下した後再び上昇、8時間後に頂値を認めた。カルシトニン(CT)および $250\text{ HD}$ ,  $24, 25(\text{OH})_2\text{D}$ ,  $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ の各ビタミンD分画は、負荷中有意な変動を認めなかつた。

B. XLH：負荷前の血清P濃度は、平均 $2.1\text{ mg/dl}$ と低く、投与2時間後には、 $3.9\text{ mg/dl}$ へ上昇した。血清Ca値は、 $9.5\text{ mg/dl}$ から6時間後に $8.8\text{ mg/dl}$ へ徐々に低下した。一部の症例でPTHを測定することができたが、intact PTHおよびmid-region PTHとも6-8時間後に頂値となる上昇が認められた。CTは低下する傾向が認められた。ビタミンD分画では、 $250\text{ HD}$ および $24, 25(\text{OH})_2\text{D}$ には変化を認めなかつたが、 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 値は、 $23.4\text{ pg/ml}$ から6時間後に $44.3\text{ pg/ml}$ へ有意な( $p < 0.001$ )上昇が認められた。血中 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ の上昇度は、血清Pの上昇度に比例し、有意な正の相関がみられた。

#### [総括]

$250\text{ HD}$ の1位水酸化酵素は、通常低Ca血症・低P血症・PTH・CT等で活性化されるといわれている。本症のモデル動物である低リンマウスでは、食餌中のP含量の増加により、血清Ca濃度の有意な変化を伴わずに1位水酸化酵素活性が上昇したことから、血清P濃度の上昇そのものが水酸化酵素活性に影響を与えたと考えられた。このことは、血清P濃度の1位水酸化酵素活性に及ぼす反応が、正常マウスと逆であることが確認された。

一方、ヒトXLHにおけるリン負荷試験により血中 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度が上昇した。この原因としては、血清Pの上昇そのものが、ヒトXLHにおいても $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度の上昇をもたらしたと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

通常低リン血症は、腎 $250\text{H}\text{D}_3$ -1位水酸化酵素活性を亢進させ血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度を高めるが、低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病では、血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度は正常ないし低値である。

本研究は、モデル動物である低リンマウスを用いて、リンによる1位水酸化酵素活性の調節が正常とは全く反対であることを実証し、さらにこの結果を臨床に応用し、リン投与により血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度が上昇することを証明したものである。このことは、本症のビタミンD代謝異常を解明する上だけでなく、患者の治療上、重要な手がかりを与えており大変意義が深い。

故に、学位論文として価値あるものと思われる。