



Title	Effect of sex hormones on crystal formation in a stone-forming rat model
Author(s)	吉岡, 巖
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54203
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	よしおか いわお 吉 岡 巖
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 4 0 8 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 22 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Effect of sex hormones on crystal formation in a stone-forming rat model (結石形成モデルラットにおける結晶形成に対する性ホルモンの関与)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 奥山 明彦 (副査) 教 授 木村 正 教 授 楽木 宏実

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

日本尿路結石症学会の尿路結石全国疫学調査(2005年版)によると尿路結石症の年間罹患率は男女ともに年々増加傾向にあるが、男性の罹患率は女性の2.4倍であった。この疫学調査は1965年以降10年おきに施行されているが、どの年代の調査でも罹患率には同様の男女差が存在している。尿路結石症の多くを占めるシュウ酸カルシウム結石は複合要因にて発症するとされていて、現在もその発生のメカニズムは不明な点が多いが、疫学調査の結果よりシュウ酸カルシウム結石の形成過程に性差ならびに性ホルモンの関与が推測される。今回、シュウ酸カルシウム結石形成ラットを用いて性ホルモンの関与とそのメカニズムについて検討を行った。

〔方法ならびに成績〕

エチレングリコールを含有した水を飲水させることで、高シュウ酸尿症となることがよく知られており、今回結石形成モデルラットとして実験に用いたのは、Sprague Dawleyラット(10週齢)に、0.5%エチレングリコールを自由飲水で与え、さらに0.5 μ g活性型VitD3を隔日強制投与したモデルである。1週間後に過量の麻酔下に安楽死させ腎臓、肝臓の摘出を行った。ラットは以下の7群(各群6匹)をにわけて検討した。M1(正常オス)、M2(精巣摘除したオス)、M3(テストステロン投与したオス)、M4(エストラジオール投与したオス)、F1(正常メス)、F2(卵巣摘除したメス)、F3(テストステロン投与したメス)。処置の必要な群では2週前に去勢手術またはホルモン徐放錠の皮下への移植を行った後に、10週齢で結石モデルとした。まず、各群における尿成分の比較と摘出した腎臓での結晶沈着について比較を行った。各群の尿中シュウ酸排泄量をエチレングリコール投与前後で比較を行い、内因性シュウ酸代謝において重要な肝のperooxidase内に存在する酵素であるGO(glycolate oxidase)とAGT (aranine glyoxylate transaminase)の活性をreal time RT-PCR法にて比較検討した。

引き続き酸化ストレスに関する検討を追加した。現在、シュウ酸カルシウム結石形成のfirst stepは過量なシュウ酸による尿細管上皮傷害とされているが、この尿細管上皮傷害はシュウ酸による刺激によるものに加えて、シュウ酸刺激に起因する細胞内での活性酵素種が合成があり、この活性酵素種がさらに尿細管上皮傷害を増強させるとされている。この活性酸素種を生成する代表的な経路であるNADPH oxidaseや活性酵素種を非活化する抗酸化酵素への性ホルモンの影響について検討を行った。

正常オスでは著明な結晶沈着を認めるが正常メスでは結晶沈着はほとんど認めなかった。オスでは精巣摘除、エストロゲン投与は結晶沈着を抑制した。メスでは卵巣摘除、テストステロン投与は結晶沈着を促進した。これらの結果より、テストステロン投与は結晶沈着を促進し、エストロゲン投与は抑制すると考えられた。

オスの尿中シュウ酸排泄量はメスより有意に多く、テストステロン投与はオス、メス双方で尿中シュウ酸排泄量を有意に増加させた。肝臓でのGOのmRNA発現量はオスではメスより有意に高く、テストステロン投与はGOの活性を促進することで内因性シュウ酸代謝を亢進させると考えられた。

酸化ストレスのマーカーである 8-OHdGの排泄量はオスでメスより有意に多く、オスでは酸化ストレスが亢進していることが考えられた。腎臓でのSOD、catalaseといった抗酸化酵素の活性をreal time RT-PCRにて評価すると、メスではオスより有意に発現量が多く、メスでは抗酸化作用が強いと考えられた。エストロゲン投与はオス、メス双方で抗酸化酵素の活性を促進し、メスで卵巣摘除すると抑制されていた。

NADPH oxidaseの酵素活性を評価すると、オスではメスより活性が亢進しており、テストステロン投与がオス、メス双方で酵素活性を促進していた。性ホルモンは活性酸素種の生成酵素ならびに分解酵素への作用を介して結晶沈着へ影響をすると考えられた。

〔総括〕

今回の実験結果より性ホルモンはシュウ酸代謝と酸化ストレスを介して、腎での結晶沈着へ影響を与えると考えられ、これらが尿路結石症の男女差の原因へ関連しているものと考察する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

尿路結石症は体外衝撃波結石砕石術の登場など治療に関しては大きな進歩を遂げたが、その罹患率は年々増加の傾向にある。今後の尿路結石治療を考えると、外科的治療よりもいかに発症ならびに再発を予防するかが重要である。現在の尿路結石症の基礎研究は、尿路結石症の大部分を占めるシュウ酸カルシウム結石の形成メカニズムの解明および予防法の考案を目的としている。尿路結石症全国疫学調査の結果を見ると、尿路結石症の罹患率に約2.4倍の男女差が存在していることに注目した。ラット結石形成モデルにおいて雄と雌で結石腎における結晶沈着に大きな差があることを確認し、またテストステロンが促進因子でありエストロゲンが抑制因子であることをまず確認した。その理由として、性ホルモンがシュウ酸代謝ならびに酸化ストレスへ影響していることを示した。この結果は今後の結石治療へ貢献するものと考えられ、学位に値するものと認める。