

Messenger RNA expression profile of sleep-related genes in peripheral blood cells in patients with chronic kidney disease

著者	北島 信治
著者別表示	Kitajima Shinji
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301乙第2071号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2015-12-31
URL	http://hdl.handle.net/2297/45551

doi: 10.1007/s10157-015-1150-y



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博乙第 25 号 氏名 北島 信治

論文審査担当者 主査 三邊 義雄 印

副査 田嶋 敦 印

中尾 眞二 印

学位請求論文

題 名 Messenger RNA expression profile of sleep-related genes in peripheral blood cells in patients with chronic kidney disease
(慢性腎臓病症例の末梢血白血球における睡眠覚醒関連遺伝子の RNA 発現プロファイル解析)

掲載雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology 掲載予定

慢性透析例を含めた慢性腎臓病(CKD:chronic kidney disease)症例において、様々な睡眠覚醒障害を引き起こすことが知られている。しかしながら、その病態は十分に検討されていない。

そこで本研究では CKD 患者の睡眠覚醒障害において、中枢神経で作用していると考えられる睡眠覚醒関連因子が末梢血白血球においても発現し、病態と相関するとの仮説をたて検証を行った。臨床的に終夜睡眠ポリソムノグラフィーを用いた睡眠脳波解析により、睡眠障害について検討した。更に、末梢血白血球を用い、睡眠覚醒に関連した遺伝子の mRNA 発現について解析を行った。

CKD 症例 (9 例) および対照症例 (6 例) において終夜睡眠ポリソムノグラフィーを施行し、睡眠の質や量などについて検討を行った。睡眠ステージの評価において、CKD 例では睡眠サイクルの変化が認められた。対照群は入眠時はノンレム睡眠が中心で、睡眠のおわりにかけてレム睡眠が出現する通常の睡眠サイクルであった。一方、CKD 例では、入眠早期にレム睡眠が出現する症例が複数認められた。CKD 群において浅い睡眠であるレム睡眠の割合が増加し、深い睡眠であるノンレム睡眠の割合が減少していた。以上の結果により、CKD 患者における睡眠障害、睡眠の質低下の可能性を考えた。

次に、これらの睡眠覚醒障害の病態を検討する目的で、透析例を含む、CKD 例における末梢血白血球遺伝子プロファイル解析を行った。既知の睡眠覚醒関連遺伝子、68 遺伝子に着目して、各群間で解析した。クラスター解析では、透析群において遺伝子発現の類似性が示された。さらに、推算糸球体濾過量と発現量が相関する遺伝子を抽出し、検討を行った。その結果、複数のモノアミンレセプター (GABA, ドーパミン, ノルアドレナリン, ヒスタミンなど) で遺伝子発現の増強が認められ、腎障害に相関した。更に、脳内において、これら複数のモノアミンレセプターに作用して睡眠覚醒を調整しているオレキシンに着目した。複数のモノアミンレセプター同様、オレキシンならびにオレキシンレセプターも推算糸球体濾過量の低下と相関して発現が増強した。これらの結果から、オレキシン、およびそのレセプター群の発現が病態の形成に関与している可能性を考えた。

以上の結果より、CKD 症例における睡眠障害、睡眠の質低下が示唆され、末梢血白血球の睡眠覚醒関連遺伝子群と連関していた。これらの知見は CKD 症例の睡眠覚醒障害の病態を考える上で重要な研究であり、腎臓学に資するところが大きいと評価された。