

以上より、OPN/TAM ならびに MVD を腫瘍周囲間質の局在別に検討したところ、異時性肝転移群を対象とした単変量解析の結果、中心部の MVD ならびに先進部と中心部の OPN/TAM の3因子に有意差を認めた。この3因子を用いた多変量解析では、先進部間質および中心部間質の OPN/TAM が異時性肝転移の危険因子である可能性が示唆された。

【考察】進行大腸癌術後の異時性肝転移発症のハイリスク群選別の一助として、大腸癌切除標本の腫瘍間質の OPN/TAM の検討が有用であると考えられた。

したがって、本研究は進行大腸癌の局所間質におけるマクロファージの働きを検討するといった学問的価値を有するとともに、肝転移発症のリスクの指標の一つを明らかにした臨床的価値の高いものと思われた。

氏 名	辻 秀 憲
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医 第 9 4 8 号
学位授与の日付	平成 19 年 9 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Urinary concentration of osteopontin and association with urinary supersaturation and crystal formation (尿の過飽和状態と結晶形成に対する尿中オステオポンチン濃度の関与)
論文審査委員 (主 査)	教授 植 村 天 受
(副主査)	教授 西 尾 和 人
(副主査)	教授 濱 西 千 秋

論文内容の要旨

【目的】

オステオポンチン (OPN) は結石のマトリックス蛋白の一つであり、カルシウムを含む尿路結石形成過程において重要な役割をもつことが知られているが、そのメカニズムの詳細は不明である。今回尿中の OPN 排泄量を測定し、尿の結晶飽和度及び結晶量とサイズの関係性を結石の活動性ととも明らかにした。

【方法】

尿のサンプルは 40 名の健常者と 120 名の尿路結石患者より採取した。結石患者はさらに 3 群に分けた。(A 群：健常者、B 群：測定時に結石をもたない結石患者；37 名、C 群：結石をもつ結石患者；63 名、D 群：明らかに結石が増大傾向をもつ者；20 名) 尿中 OPN 濃度は 200 倍希釈後に ELISA 法で測定した。尿の supersaturation level は Tiselius らの報告に準じて AP index として $2.3 \cdot \text{calcium}^{0.84} \cdot \text{oxalate} \cdot \text{citrate}^{-0.22} \cdot \text{magnesium}^{-0.12}$ で算出した。各パラメータは mmol 単位で算定し、Cr で補正した。さらに 33 名の尿サンプル 1ml を速心後、沈殿部より電顕標本を作製した。電顕の 1000 倍視野での結晶の断面積の総和及び結晶数を結晶の長径が 5 μm 以下 (microcrystal) と 12 μm 以上 (large crystal) に分け、Mac SCOPE software を用いて算出した。microcrystal の数を C(m)、large crystal の数を C(L)、結晶の断面積の総和は total crystal volume として V_T と表記した。

【結果】

OPN quotient (OPN / Cr) は結石をもたない群 (A+B) では D 群より有意に高値を示した。AP index は A 群が 0.260 ± 0.22 に対し、D 群は 0.704 ± 0.39 と有意に高値であった (unpaired t-test)。AP index と OPN quotient に相関関係は認めなかった。 V_T は A 群が $585.86 \pm 481.4 \mu\text{m}^2$ 、B 群が $596.26 \pm 362.3 \mu\text{m}^2$ で、D 群 ($2963.01 \pm 965.8 \mu\text{m}^2$) に対して有意に低値であった。また C(L) は D 群が A、B、C 群に比して有意に高値であった (A、B: $p < 0.01$, C: $p < 0.05$)。一方、C(m) は A-D 群間に差は認めなかった。OPN 濃度と V_T をプロットすると V_T が大きいと OPN 濃度が低い傾向があり、 V_T と log OPN は相関関係を有した (Spearman's rank test: $p < 0.05$)。

【考察】

以上より尿の supersaturation level は尿量を補正した AP index で規定でき、結石患者の中でも結石が増大する際には supersaturation level も上がることが分かった。結石増大時には実際の尿中所見として V_T が高く C(L) も多い。OPN 濃度は supersaturation level よりも、結晶の増大に関与し抑制効果をもつ可能性が示唆された。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2007 年 月 日 公表予定	出版物名 International Journal of Urology Vol. No.
	公 表 内 容	2007 年 月 日 発行予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

オステオポンチン (OPN) は結石のマトリックス蛋白の一つであり、カルシウムを含む尿路結石形成過程において重要な役割をもつことが知られているが、そのメカニズムの詳細については不明である。本論文では OPN の尿中排泄量、濃度が尿の過飽和状態 (supersaturation level) や結石の活動性にどの様に与えるかを、走査電顕で尿中の結晶の状態を解析することによって OPN との関係性を明らかにした。

今まで結石患者と健常者での OPN の排泄量についての報告は散見されたが、結石患者の中でも結石の活動性のカテゴリーを分けて言及したものはなかった。(本論文では、A 群：健常者、B 群：測定時に結石をもたない結石患者、C 群：結石をもつ結石患者、D 群：明らかに結石が増大傾向をもつ者) に対象を分類した。) また、尿路結石の臨床データと OPN を結び付ける報告もなかった。

本論文では、まず OPN の濃度の測定を ELISA 法で確立し、OPN 排泄量は健常者だけでなく、結石をもたない症例と合わせても結石が増大する症例より有意に多いことが示された。

一方、尿の supersaturation level を activity product (AP) index として、 $2.3 \cdot \text{calcium}^{0.84} \cdot \text{oxalate} \cdot \text{citrate}^{-0.22} \cdot \text{magnesium}^{-0.12}$ で算出、尿量をクレアチニン濃度で補正することで規定できることを示した。AP index は A 群が 0.260 ± 0.22 に対し、D 群は 0.704 ± 0.39 と有意に高値であり、臨床的に結石の活動性を有する症例で高値であった。

走査電顕で各尿サンプル標本の 1000 倍視野での結晶の断面積の総和及び結晶数を結晶の長径が 5 μm 以下 (micro-crystal) と 12 μm 以上 (large crystal) に分け、Mac SCOPE software を用いて算出した。micro-crystal のカウントを C(m)、large crystal のカウントを C(L)、結晶の断面積の総和は total crystal volume として V_T と表記した。C(m) は結石の活動性には関与しなかったが、C(L) および V_T は結石が増大する症例で有意に高値を示した。 V_T は A 群が $585.86 \pm 481.4 \mu\text{m}^2$ 、B 群が $596.26 \pm 362.3 \mu\text{m}^2$ に対し、D 群 ; $2963.01 \pm 965.8 \mu\text{m}^2$ は有意に高値。) また C(L) は D 群が A、B、C 群に比して有意に高値であった (A、B ; $p < 0.01$, C ; $p < 0.05$)。電顕所見にて、健常者では結晶凝集像は見られず (0/12)、結石患者は B 群 : 1/6、C 群 : 1/9、D 群 : 3/6 の確率で、結石の活動性がある群は高頻度に結晶の凝集像を認めた。

OPN 濃度と V_T をプロットすると V_T が大きくなると OPN 濃度が低い傾向があり、 V_T と log OPN は相関関係を有した。(Spearman's rank test ;

p<0.05) このことから OPN 濃度は supersaturation level よりも、結晶の増大あるいは凝集に関与し抑制効果をもつ可能性が示唆された。臨床的には、OPN 濃度は尿中結晶が準安定領域から成長・凝集していく飽和領域になっていくリスクを予測する因子の一つとなり得るのではないかと結論できた。

以上より主査と副主査は規定の各種審査試験、ならびに博士学位論文公聴会（平成 19 年 6 月 18 日）を実施し、慎重に審査した結果、本論文は博士（医学）学位論文に十分値すると判断された。

氏 名	なか い あき ひろ 中 井 昭 宏
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 9 7 2 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	An immunohistochemical study of Osteopontin in hepatolithiasis formation (肝内結石症形成におけるオステオポンチン発現 の免疫組織化学的研究)
論文審査委員 (主 査)	教 授 大 柳 治 正
(副主査)	教 授 工 藤 正 俊
(副主査)	教 授 東 野 英 明