

氏名(本籍)	かどや ひろゆき 角谷 裕之 (岡山県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 618 号
学位授与日付	平成 27 年 3 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Deficiency of endothelial nitric oxide signaling pathway exacerbates peritoneal fibrosis in mice
審査委員	教授 種本 和雄 教授 八木田 佳樹 教授 定平 吉都

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

腹膜透析(PD)は末期腎不全における腎代替療法の一つであるが、長期継続により腹膜の肥厚・線維化が進行することにより、腹膜透析機能が低下して腹膜透析を継続することが困難となる。その線維化進展の機序に内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)-NO 経路の破綻が関与していることを明らかにすることを目的に研究が行われた。

全身性 eNOS 遺伝子欠損マウス(eNOSKO)と野生型マウス(WT)を使用し、腹膜剥離による腹膜線維化モデルを作製し、sham 群を対象として 4 週後に腹膜組織を採取して評価した。また、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬を腹腔内投与し、腹膜線維化過程への効果を検討した。

WT-sham マウスと比べて WT 腹膜剥離マウスでの腹膜肥厚は 3 日目に最大となり、腹膜肥厚・線維化は 14 日目、28 日目で経時的に徐々に消退した。eNOSKO 腹膜剥離マウスでは、WT 腹膜剥離マウスと比較して腹膜肥厚度は増強しており、腹膜肥厚組織に vimentin 陽性細胞数の増加を認めた。また、cytoleratin 陽性細胞の出現時期も WT 腹膜剥離マウスと比較して遅延していた。2 週間の時点で比較すると eNOSKO 腹膜剥離群では WT 腹膜剥離群に比較して有意に腹膜創傷治癒過程が遅延していた。また eNOSKO マウス腹腔内に sGC 刺激薬を投与した群では腹膜間葉系細胞増殖および腹膜肥厚・線維化を有意に抑制し、対照群と同程度の治癒過程を示した。その結果から、腹膜内皮機能障害、eNOS-NO 経路の破綻は腹膜間葉系細胞増殖及びその遷延を介して線維化を増悪させたと結論している。また、sGC 刺激薬腹腔内投与により eNOS-NO 経路を活性化して腹膜障害進展を抑制したとし、臨床的に腹膜保護のための新しい治療ターゲットになりうると述べている。

臨床的に問題となっている長期腹膜透析による腹膜の透析機能低下のメカニズムを eNOS-NO 経路から解明し、sGC 刺激薬がその過程を抑制することを示したもので、臨床的応用も期待でき、学位論文に値する論文であると評価できる。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

申請者はスライドを用いて、研究を開始した背景と仮説、実験の方法と結果、考察について説明を行い、審査員より、実際の PD 患者では腹膜に弱い刺激が長期に加わることによって腹膜に変化が起きているが、腹膜剥離という強い刺激を 1 回与えるだけの申請者の実験モデルを類似モデルと言えるかとの質問が出された。また実際のモデルの作製方法の詳細についても質問が寄せられた。実際の PD と同じ状態の実験モデルは確立されておらず、申請者も試行錯誤を繰り返したのちにこの腹膜剥離モデルを安定したモデルにまですることができたことなどが説明された。また、血管内皮機能との関連について質問があったが、血流依存性血管拡張反応(FMD)と腹膜透析液中の NO が相関しているとのデータを持っていると回答された。また、WT に sGC を投与した場合にはどのような効果になるのかとの質問が出された。これについても申請者は実験を行っているが、basal な状況をさらに改善させるほどの効果は見られなかったと述べた。また、phosphodiesterase 阻害を行っても同じような効果が期待できるのかについて、恐らく同じような機序が考えられるのではないかと思われるが、sGC の臨床応用の話が出てき始めたので、今回はそれに注目して実験を行ったと回答された。低酸素が起きて血管新生が起こるメカニズムも働いている可能性があるが、その点は検討しているかとの指摘に対して、低酸素の影響は見えないとのことであった。最後に sGC 腹腔内投与の臨床応用の可能性についての質問には、sGC が血中に吸収されることも考慮すべきであり、濃度設定の問題などは未解決であるので、すぐには難しいが将来的には有望な治療法となりうると述べた。

本学位申請者は、専攻科目ならびに関連分野に関して十分な学識と研究遂行能力を有すると判断されたので、試験は合格と判定した。