

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 鬼 無 洋

論 文 題 目

Transforming growth factor- β 1 promotes
lymphangiogenesis during peritoneal fibrosis


(腹膜線維症において Transforming growth factor- β 1 が
リンパ管新生を促進する)

論文審査担当者

主 査


名古屋大学教授

委 員

葛 谷 雅 文 


委 員

名古屋大学教授

後 藤 百 万 

委 員

名古屋大学教授

長 石 川 好 規 

指 導 教 授

名古屋大学教授

松 尾 清 一 

論文審査の結果の要旨

腹膜透析継続に伴う腹膜透過性亢進、除水機能不全は腹膜透析中止の大きな要因であるが、そのメカニズムは完全には解明されていない。腹膜透析における除水量は透析液浸透圧による毛細血管を介した除水量とリンパ管吸収量の差である。このことから、腹膜においてリンパ管新生が進行すれば除水機能不全の一因となることが考えられる。リンパ管新生は腫瘍の転移、炎症性呼吸器疾患、創傷治癒、腎臓移植拒絶などのさまざまな病態において報告されているが、腹膜透析に関連した腹膜障害における検討は行われていない。

本研究では、ヒト腹膜組織、ヒト腹膜透析排液と腹膜障害動物モデルを用いて、腹膜障害・線維化とリンパ管新生との関連を詳細に検討し、腹膜線維症におけるリンパ管新生のメカニズムとその意義について検討した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. ヒト腹膜透析排液中の VEGF-C は腹膜透過性の指標である D/P Cr、さらには排液中の TGF- β 1 と相関を認めた。また、除水機能不全患者の腹膜組織において VEGF-C、リンパ管の発現増加を認めた。このことから、腹膜障害の進行とリンパ管新生との間に強い関連があることが示唆された。
2. 培養ヒト腹膜中皮細胞において、TGF- β 1 が VEGF-C 産生を増強することが明らかとなった。
3. ラット腹膜障害モデルにおいて、線維化の進行に伴い VEGF-C、リンパ管の発現増加を認めた。また、線維化の抑制治療により VEGF-C、リンパ管の発現低下を認めた。このことから腹膜線維化とリンパ管新生との間に強い関連があることが明らかとなった。
4. 腹膜線維症の進行とともに、TGF- β 1 が腹膜中皮細胞やマクロファージにおいて VEGF-C 産生を誘導し、リンパ管新生が進行する TGF- β 1—VEGF-C pathway の存在を明らかとした。

本研究は腹膜透析に関連した腹膜障害におけるリンパ管新生の進展について、いくつかの新たな知見を得ることで、腹膜線維化とリンパ管新生が関連するという病態とその機序の解明に重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。