

## 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 尾関 俊和

論 文 題 目

C1 inhibitor mitigates peritoneal injury in zymosan-induced peritonitis

(C1 インヒビターがザイモザン誘発性腹膜炎の腹膜傷害を軽減する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

葛谷 雅文 

名古屋大学教授

委員

門松 健治 

名古屋大学教授

委員

石馬 寛 

名古屋大学教授

指導教授

石山 彰一 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

本研究では、ザイモザン／擦過性腹膜炎の被嚢性腹膜硬化症（EPS）を模したラットモデルにおいて、抗補体薬である C1 インヒビター（C1-INH）を用いて腹膜傷害に対する予防効果を調べた。その結果、C1-INH 投与を行ったラットでは、腹膜の厚さが対照群と比較して減少し、補体活性化産物である C3b の沈着も減少することがわかった。腹膜への好中球とマクロファージの細胞浸潤も治療群において有意に減少がみられた。また、腹膜におけるフィブリン層の形成やフィブリノーゲンの沈着という点で、腹膜傷害を減弱させることを示した。C1-INH が補体系の 3 つの経路のすべての制御に関わり、さらに、C1-INH の抗線溶性作用と抗凝固作用の両方が、フィブリノーゲンの沈着の減少とフィブリン層の改善に寄与している可能性がある。C1-INH は遺伝性血管性浮腫への使用が認められている市販薬であり、近い将来、ヒト腹膜炎への応用が期待され、特に真菌性腹膜炎に伴う腹膜傷害を保護し、その結果、EPS への進行を防ぐことが期待される。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 擦過を利用したモデルを使うことの妥当性に関して、腹膜透析患者においては、腹膜透析の継続中に、腹膜は透析用カテーテルや腹膜透析液による物理的な刺激を常に受けている。これまでの研究においてはクロルヘキシジンによる化学的な熱傷によるモデルが頻用されてきたが、上記の生理的な範囲で起こりうる腹膜の刺激モデルとしては擦過を用いたモデルの方が妥当であると考えられたため今回ザイモザン／擦過性腹膜炎モデルを使用した。
2. 腹膜炎以外を原因とした腹膜傷害に対する応用の可能性について、長期間の腹膜透析は腹膜傷害の原因となり得、また、細菌などの真菌以外の腹膜炎でも腹膜傷害は起こりうる。今回の研究では、ザイモザンを用いて真菌に由来の腹膜炎を想定したモデルを使用しており、その他の原因となりうる要素についての実験を行うには至らなかったが、動物モデルを利用して追求することは可能であり、今後の研究課題であるが、いずれの病態においても補体系が活性化した状態にあると予想されるため、補体系の抑制により効果がみられる可能性が十分にある。
3. ヒトへの臨床応用の可能性について、C1-INH は市販されている薬剤であり、安全性については既存のデータから確保されている薬剤である。また、動物実験レベルにおいては、細菌性髄膜炎や、心筋および脳の虚血再灌流モデルに対して有効であることがわかっている。腹膜透析中に腹膜傷害に対して予防的に投与するのか、腹膜炎発症時に治療目的で投与するのか、といったことに関しては、議論の余地があり今後の課題もあるが、将来的にはヒトへの応用も十分期待できる。

本研究は、腹膜透析における腹膜炎の治療法を確立する上で、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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	尾関 俊和
試験担当者	主査	葛谷雅文	副査 <sub>1</sub>	門松 健一
	副査 <sub>2</sub>	石馬寛	指導教授	石馬 彰一
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 擦過を利用したモデルを使うことの妥当性</li> <li>2. 腹膜炎以外を原因とした腹膜傷害に対する応用の可能性</li> <li>3. ヒトへの臨床応用の可能性</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腎臓内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				