

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 小林 和磨

論 文 題 目

Long-term peritoneal dialysate exposure modulates expression of membrane complement regulators in human peritoneal mesothelial cells

(長期の腹膜透析液曝露はヒト腹膜中皮細胞の膜補体制御因子発現に影響を及ぼす)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 勝野 雅央
名古屋大学教授

委員 室原 豊明
名古屋大学教授

委員 有馬 寛
名古屋大学教授

指導教授 丸山 彰一

論文審査の結果の要旨

今回、腹膜透析 (PD) 患者の腹膜透析排液から回収したヒト腹膜中皮細胞 (HPMC) を培養し、膜補体制御因子 (CReg) 発現量を flow cytometry 及び RT-PCR 法にて確認したところ、1年間の経過で CD46 及び CD59 発現量の有意な増加を認め、補体系最終産物である sC5b-9 は有意な減少を認めた。このことから、PD 患者の HPMC では、経時的に CReg 発現量が増加し補体系が抑制されることが明らかとなり、既報を踏まえて考えると、それによって腹膜に保護的に働いていると考えられた。

次に、腹膜透析液のどの因子が CReg 発現量の変化に寄与するかを調べるため、ヒト中皮細胞の cell line である Met-5A を用いた in vitro の実験が施行され、ブドウ糖及び乳酸による刺激では CReg 発現量を増加させ、酸性透析液による刺激では減少させることが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回、各患者においてベースラインに 2 回、1年後に 2 回の計 4 回の実験が施行された。flow cytometry 及び RT-PCR 法での CReg 発現量の結果にばらつきを認めたが、同一患者における 4 回の実験では、高めまたは低めに出る傾向は比較的一致していた。即ち、CReg 発現量には個体差があり普遍的な基準値を定めることは困難であるが、同一患者におけるその増減は、腹膜機能を評価するための有用な指標になり得ると考えられた。

2. 今回の研究において、血清補体値を始めとした種々の検査値、腹膜炎罹患歴の有無、使用された腹膜透析液、末期腎不全に至った原疾患、体重変化などでの検討を行ったが、腹膜機能や CReg の発現に影響をもたらす因子は明らかでなかった。in vitro の実験結果も加味して考えると、今回の HPMC における CReg の変化は局所レベルの反応で起きている可能性が高いと考えられた。

3. PD は血液透析に比べ、循環動態への影響が少ない、残腎機能が保持されやすいといった利点があるが、経年的に起きる腹膜劣化は PD 継続を不可能にする大きな要因となっている。また、その最たる合併症である被嚢性腹膜硬化症は、時に致命的となることもあり重篤である。PD 患者の腹膜機能を評価する精度の高い指標は存在せず、HPMC の CReg 発現の経過を追うことがその一助となる可能性がある。また、近年、補体系を抑制する薬剤が臨床応用されてきており、PD 患者にそれらを用いることで腹膜を保護し、より長期に PD が施行できるようになる可能性がある。

本研究は、腹膜透析患者の腹膜恒常性の維持につき、補体系の観点から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	※ 乙 第	号	氏 名	小林 和磨
試験担当者	主査 勝野 雅央		副査: 室原 豊明	
	副査: 有馬 寛		指導教授 丸山 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">1. HPMCのCReg発現量の評価において、flow cytometry及びRT-PCR法の結果のばらつきが大きいことについて2. 腹膜透析患者の腹膜機能に関するバイオマーカーとなり得るものは存在するか3. 本研究の臨床的意義について <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>				

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号	氏 名	小林 和磨
試験担当者	主査 勝野 雅央	副査 ₁ 室原 豊明	
	副査 ₂ 有馬 寛	指導教授 丸山 彰一	
(学力審査の結果の要旨)			
<p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>			