

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 清 祐実

論 文 題 目

Expression of membrane complement regulators,
CD46, CD55 and CD59, in mesothelial cells of patients
on peritoneal dialysis therapy

(腹膜透析患者由来ヒト腹膜中皮細胞における
膜補体制御因子の解析)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

後藤 百 万 


委員

名古屋大学教授

榎 村 和 正 

委員

名古屋大学教授

長石川 好規 

指導教員

名古屋大学准教授

丸山 新一 

論文審査の結果の要旨

今回、ヒト腹膜中皮細胞において膜補体制御因子 (CRegs ; CD46, CD55, CD59) の発現を解析した。腹膜透析 (PD) 患者の腹膜中皮細胞上における CD55 の発現は腹膜機能の指標である D/P Cre 値と負の相関を認め、CD55 の発現とその mRNA 産生も有意に相関しており、PD に関連する何らかの因子が CRegs 発現に影響を及ぼしている可能性が示唆された。また CD55 の発現は排液中補体活性化産物 sC5b-9 と負の相関を示し、CD55 発現の個人差が補体系制御に影響を与えている可能性が考えられた。この点について CD55 の発現差のある PD 患者 2 症例の腹膜中皮細胞に対し血清曝露後補体活性を定量したところ、CD55 の発現が低い患者では有意に補体活性が高いことが示され、CD55 発現量が腹膜中皮細胞における補体系制御に影響を与え、腹膜障害に寄与している可能性が示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1.我々は、ラットにおいて CRegs(Crry, CD59)の中和抗体を腹腔内に投与し失活させた場合腹膜障害が惹起されることを示し、CRegs は腹膜の恒常性維持に寄与していることを報告した。PD 患者では腹腔内で補体活性化が生じていることが知られているが、本研究から CD55 の発現差が補体系制御に影響を与えている可能性があり、ヒトにおいても CRegs は腹膜の恒常性維持に寄与していると考えられる。なお、PD を施行していないヒトの腹膜における CRegs の存在意義は明らかにされていないが、定常状態においても Alternative pathway は自然活性化していることが知られており、この調節を CRegs が行い恒常性維持に寄与しているとの仮説が想定される。
- 2.子宮内膜上皮細胞 cell line を用いた研究では、一酸化窒素 (NO) が CD55 の発現を down regulate するとの報告がある。また肺癌の cell line では CD55 が高発現しており、IL-1 α 、IL-1 β 、TNF α などのサイトカインとの関連が報告されている。腹膜障害と NO,種々のサイトカインとの関連がこれまで報告されており、腹膜中皮細胞上の CD55 発現との関連を今後検討予定である。
- 3.ヒトにおいて発作性夜間血色素尿症に対し抗 C5 抗体が、また遺伝性血管性浮腫に対し C1 インヒビターが既に抗補体治療薬として用いられている。腹膜障害に対する抗補体治療はまだ動物実験に留まっているが、我々はラット急性腹膜障害モデルにおいて補体活性化産物 C5a に対し特異的な阻害作用を持つアンチセンスペプチド (Acetylated PepA) を投与し腹膜障害が軽減することを確認している。また現在ラット被嚢性腹膜硬化症モデルを作成しその治療実験を計画中である。動物モデルでの実験を継続し将来的に PD 患者に対する治療へ繋がることが期待される。

本研究は、ヒト腹膜障害と補体系との関連について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	清 祐実
試験担当者	主査 後藤 百方  植村 和正  長副 好規 			
	指導教員 丸山 彰一 			

(試験の結果の要旨)

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。

1. 腹膜における膜補体制御因子の役割について
2. CD55 の発現を調節し得る因子について
3. 腹膜障害に対する、補体をターゲットとした治療の可能性について

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。