

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 寺林 武

論 文 題 目

Vascular endothelial growth factor receptor-3 is a novel target to improve net ultrafiltration in methylglyoxal-induced peritoneal injury

(Vascular endothelial growth factor receptor-3はメチルグリオキサール惹起性腹膜傷害における除水を改善するための新たな治療標的となる)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

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

長谷川 好規



指導教員

名古屋大学准教授

丸山 彰一



論文審査の結果の要旨

今回、メチルグリオキサール投与により腹膜傷害を惹起したマウスモデルにおいて VEGF-D の発現上昇とともにリンパ管新生が横隔膜優位に生じることを確かめた。同マウスモデルに対し、アデノウィルスベクター-s-VEGFR-3 を用いリンパ管新生を特異的に抑制したところ、イコデキストリン含有透析液使用時における除水機能が改善することを見出した。またヒト腹膜透析排液中の VEGF-D 濃度が腹膜透過性と正の相関を持つこと、ヒト腹膜検体を用いた検討では除水機能不全を有する患者群において VEGF-D mRNA とリンパ管マーカー VEGFR-3 mRNA の発現が有意に上昇していることを確認した。この結果、VEGFR-3 はリンパ管吸収を抑制し腹膜透析の除水を増加させるための新たな治療標的となり得ることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 主要なリンパ管新生因子とされる VEGF-C に関する報告は数多くあるが、VEGF-D に関しては VEGF-C の補完的な役割を担っているとされながらその詳細は明らかになっていない。本研究では methylglyoxal 惹起性腹膜傷害モデルにおいてリンパ管新生を確認したが、VEGF-D の発現亢進を認めた一方で VEGF-C は有意な発現亢進を認めなかった。この点においては VEGF-C/D の作用の違いの解明において重要な手掛かりとなり得る可能性があるが、今後さらなる検討が必要である。
2. 本研究ではアデノウィルスベクターによるリンパ管新生の抑制を行っているが、今後臨床応用を考えた場合、透析患者を対象としたウィルスベクター投与に関しては有害事象のリスクへの懸念からも議論の余地があると考えられる。他の考え得る方法として、VEGF-C/D をトラップする分子標的製剤の投与や VEGF-C/D 阻害作用を有する化合物を含有する腹膜透析液の開発などが挙げられる。
3. 本研究グループはヒト壁側腹膜におけるリンパ管新生の検討を行いすでに報告している(J Am Soc Nephrol. 24: 1627-42, 2013)が、ヒト横隔膜については横隔膜交通症など合併症も懸念されることから、多数の検体での検討は困難と考えられる。しかしながら腹膜透析患者の剖検 1 例において横隔膜を病理学的に検討したところ、横隔膜の増生と考えられる病理像が認められており(unpublished data)、動物モデルと同様の現象がヒトでも生じている可能性はあると考えられる。

本研究は、腹膜透析患者における除水機能不全に対する新たな治療戦略に関し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	寺林 武
試験担当者	主査	葛谷雅文 後藤百石 長谷川好規		
	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. VEGFR-3のリガンドVEGF-CおよびVEGF-Dの機能の違いについて
2. リンパ管新生抑制治療のヒトへの臨床応用の展望について
3. ヒト横隔膜におけるリンパ管新生の有無について

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。