

## 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 名倉史子

論 文 題 目

Sodium chloride promotes tissue inflammation via osmotic stimuli  
in subtotal-nephrectomized mice

(腎不全マウスにおいて食塩負荷は、浸透圧刺激によって炎症を  
惹起する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

有馬 寛 

名古屋大学教授

委員

柳 岡 芳 治 


名古屋大学教授

委員

松 田 直 之 

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

別紙 1-2

本研究では慢性腎不全時における炎症と塩分摂取の関連に着目し、食塩負荷が全身性あるいは局所の炎症の惹起に関わっているか、その進展メカニズムは何かを検討した。腎不全食塩負荷マウスでは腹壁、心臓、大動脈周囲の3か所の組織で炎症を確認した。また、IL-6、MCP-1、TonEBP mRNAの増加、Na<sup>+</sup>含有量の増加も確認できた。腹膜中皮細胞やヒト心筋細胞への塩刺激実験の結果から、炎症誘導にTonEBP-MCP-1 pathwayの関与も確認した。慢性腎不全における高食塩摂取はTonEBPを介して局所のマクロファージ浸潤を誘導し、炎症を惹起する重要な因子であることを示した。今後、TonEBPを介したシグナル経路が腎不全にみられる炎症に対する治療ターゲットとなる可能性がある。

1. Nat Med 2009 論文では、高食塩負荷ラット（8%高塩分食+1%食塩水で2週間）の血清 Na 140.7mM、血清 K 4 mM、skin (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)/skin water 0.191mmol/mlを示したという結果から、in vitroでの培地 Na濃度を190mMに設定していた。そのため、本研究でもこれに準じたNa濃度でin vitroの塩刺激実験を行った。論文に示された乾燥→灰化の処理後、本研究では、ICP-MS（高周波誘導結合プラズマ重量分析）にてNa、Clを測定した。腎不全食塩負荷マウスの腹壁は、シャム群と比べるとNa含有量は有意に増加していた。Nat Medで示された数値と異なる理由としては、本研究ではICP-MS（論文では原子吸光光度計を使用）を使用している点、K値が正確に測れていない点、マウスの腹壁重量が少ない点、臓器の違いなどが考えられた。

2. 透析患者を含む慢性腎不全患者のCRP高値、plasmaIL-6高値や血清アルブミン値低下は、心血管イベントや死亡率を増加させるとしばしば報告されており、全身性炎症マーカーはCKD患者の予後予測因子と考えられている。我々は、腹膜透析カテーテル留置時の腹膜生検検体で、末期腎不全患者の腹膜組織を観察した。その結果、腎不全患者は正常腎機能者（腎移植ドナー）と比べてマクロファージ浸潤が有意に増加していることを報告した。つまり、腎不全患者では臓器局所に炎症が起こっていることが確認された。本研究で、我々は腎不全マウスに食塩負荷を行うと、腹壁にマクロファージ浸潤が起きる現象を（動物実験においても）確認できた。また腎不全マウスでは食塩負荷の有無にかかわらず、血清IL-6は高値を示した。

3. フロセミドは、ヘンレの太い上行脚に存在するNa-K-2Cl共輸送体に作用し、腎機能低下例でも用量依存的に効果を発揮する利尿剤である。そのため、腎不全食塩負荷マウスにおいて連日フロセミドを投与することで、利尿効果が得られ浮腫が改善し、局所のNa蓄積が軽減し、腹壁や心臓のTonEBPやMCP-1の発現が低下したと考えた。

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。

## 別紙2

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	名倉史子
試験担当者	主査	有馬寛	柳月牙治	松田直之
	指導教授	山崎彰一		

(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. In vitroの塩刺激実験をNa190mEq/Lにした理由について
2. CKDと慢性炎症との関連について
3. フロセミドの炎症軽減の機序について

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。

別紙 3

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	名倉史子
学 力 審 査 担 当 者	主 査	有馬寛		柳田芳治
	指導教授	北山彰一		松田直之

(学力審査の結果の要旨)

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。