

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 狩谷 哲芳

論 文 題 目

TGF-β1-VEGF-A pathway induces neoangiogenesis with peritoneal fibrosis in patients undergoing peritoneal dialysis

(腹膜透析施行中の患者において TGF-β1-VEGF-A 経路が腹膜線維症に伴う血管新生を誘導する)

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

後藤 百万 

名古屋大学教授

委員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

指導教授

若山 彰一 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、腹膜透析患者の腹膜において、線維化と血管新生が進行し腹膜機能が低下する過程で TGF- β 1 および VEGF-A 発現が亢進することを明らかにした。また、培養細胞実験、ラット腹膜線維症モデルを作製し、TGF- β I 型受容体阻害薬を用いた実験により腹膜線維化の過程で TGF- β 1 が直接的に VEGF-A 発現を誘導することを確認した。また、マクロファージにおいては低酸素が TGF- β 1 と相乗的に VEGF-A 発現を誘導することが考えられた。以上の結果より、腹膜透析患者において、TGF- β 1-VEGF-A 経路が腹膜線維症に伴う血管新生を誘導し、腹膜機能障害が進展することが示唆された。この経路をさらに解明することにより、腹膜機能障害による除水不全のあらたな治療ターゲットになりうると思われた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 腹膜透過性亢進は血管床の増大が原因とされ、血液中と腹膜透析液との間で小分子が移動しやすい状態である。腹膜透析液中のブドウ糖が浸透圧勾配を形成し体液を除去するが、腹膜透過性亢進例ではブドウ糖が血液中へ速やかに移行するため体液除去が十分行えない状態であり腹膜機能低下と捉えられる。一部は透析の継続が困難となる除水不全を呈する。除水不全は腹膜透析患者のうち 15-30%存在し透析患者の予後不良因子の一つであることが報告されている。
2. TGF- β 1 は主に中皮細胞、線維芽細胞、マクロファージにおいて発現することが報告されており、本研究でも免疫組織所見よりそれらの細胞が TGF- β 1 を発現するという結果を得た。TGF- β 1 は細胞外マトリクスの拡大を引き起こすことで低酸素を生み出す。また、低酸素は HIF-1 α / β や Smad3/4 を介し TGF- β 1 と共に相乗的に VEGF-A 発現を誘導することが報告されている。本研究ではラット腹膜線維症モデルを用いた解析からマクロファージが低酸素状態にあり、低酸素と TGF- β 1 が相乗的にマクロファージにおける VEGF-A 発現を誘導していることが考えられた。
3. VEGF-A の中和抗体である bevacizumab を用いた腹膜線維症や肝線維症に対する研究では、線維化と血管新生の両者が抑制されたことが報告されている。線維化に必要な栄養血管の減少が一因であるとされる。近年、VEGF-A は直接的な TGF- β 1 発現の誘導を通し線維化作用をもたらすことが報告された。線維化と血管新生は互いに関連しており、一方のみ特異的に抑制する実験系を確立する事は困難であると考えられた。

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	※甲第	号	氏名	狩谷哲芳
試験担当者	主査	葛谷雅文	後藤百石	藤田 賢
	指導教授	丸山 彰		

(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. 腹膜透過性亢進が起こる機序と臨床上の問題点について
2. 低酸素がVEGF-Aを誘導する機序について
3. VEGF-A及び血管新生を特異的に抑制する実験系の可能性について

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。