

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番	※	甲	第
-----	---	---	---

氏 名 井口 大旗

論文 題目


Anti-C5a complementary peptide mitigates zymosan-induced severe peritonitis with fibrotic encapsulation in rats pretreated with methylglyoxal

(C5a 阻害ペプチドはメチルグリオキサール前処置後のザイモザン刺激により惹起された線維性被嚢化を伴うラット重症腹膜炎を軽減する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

後藤 百石 

名古屋大学教授

委員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

委員

葛谷 雅文 

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、メチルグリオキサールの前処置後に真菌由来成分であるザイモザン刺激を行うことで、被嚢性腹膜硬化症（EPS）様腸管癒着を呈し、臓側腹膜評価が可能な新しいラット真菌性腹膜炎モデル（MGO/Zy モデル）の作成に成功した。同モデルにおいて、傷害部位に著明な補体沈着を認め、C5a 阻害薬で傷害軽減を認めたことから、真菌性腹膜炎とそれに伴う補体の活性化が被嚢性腸管癒着の進展に関与する可能性、抗補体療法が真菌感染由来の EPS 発症に有効な治療選択となる可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 浸透圧較差による除水を得るために腹膜透析液にはブドウ糖が含有されている。高濃度のブドウ糖やメチルグリオキサールなどのブドウ糖分解産物（GDP）は腹膜中皮細胞（PMC）傷害の原因となる。またその他にも腹膜透析液の乳酸、高浸透圧、酸性などが、PMC 毒性を有することが知られている。近年、中性で GDP が少なく、かつ乳酸が極力低減された透析液が開発され、使用可能となった。これらの生体適合性の高い透析液の普及により、PMC の傷害が軽減し、腹膜機能維持や腹膜透析期間の延長につながる事が期待されている。

2. 細胞実験において、ヒト PMC に透析液を暴露させると C3、C4 が分泌されることが報告されている。本研究グループはヒト PMC においての CD46、CD55、CD59 といった膜補体制御因子の発現、及び CD55 と腹膜透過性との関連を報告した。また、ラットの腹膜においては、膜補体制御因子の阻害により腹膜傷害が生じ、更に抗補体薬を投与することで腹膜傷害が改善することを示した。これらの報告からも補体の活性化が腹膜機能及び腹膜傷害と関連していることが示唆される。

3. C5a 阻害薬は C5a を直接阻害し、好中球の浸潤やサイトカインの誘導、血管透過性亢進を抑制する。MGO/Zy モデルにおいて、C5a 阻害薬の投与は腸管癒着や腹膜傷害を有意に軽減させたが、傷害を完全に抑えることはできなかった。ザイモザンは補体の副経路を活性化することにより強力な補体活性化作用を有する一方で、マクロファージ上の Toll-like receptor に結合し、TNF- α や IL-6、MCP-1 などの炎症性サイトカインを放出させる。MGO/Zy モデルでは、C5a 以外に、ザイモザンによる C3a や C5b-9 などの補体活性化産物やマクロファージ由来の炎症性サイトカインが腹膜傷害に寄与している可能性がある。

本研究は、腹膜透析の重大な合併症である EPS の発症機序、治療戦略に関しての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	井口大旗
試験担当者	主査	後藤百石	副査 ₁	長谷川好規
	副査 ₂	葛谷雅文	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. 腹膜透析液による腹膜中皮細胞傷害について 2. 腹膜透析と補体との関連性について 3. 本動物モデルにおけるサイモザンの作用とC5a阻害薬の効果について <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>				