

### 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 孙 汀

論 文 題 目

Excessive salt intake increases peritoneal solute transport rate via local tonicity-responsive enhancer binding protein in subtotal nephrectomized mice

(腎不全マウスにおいて高塩分食は浸透圧応答性エンハンサー結合タンパク質によって腹膜透過性を増加させる)

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

葛谷 雅 文 


名古屋大学教授

委員

阿部 健 治 

名古屋大学教授

指導教授

丸山 彰 

## 論文審査の結果の要旨

腹膜透析において、導入時の腹膜透過性と生命予後および technical failure が関与することが報告されている。本研究では、マウス慢性腎不全モデルを用いて、食塩負荷による腹膜溶質輸送が亢進することが明らかとなった。組織学的検討した結果、腹膜組織におけるマクロファージ浸潤と血管新生が亢進したことを確認した。さらに、腎不全に塩負荷を加えることで腹膜局所に IL-6 の発現が上昇することが示唆された。その機序として、過度に摂取されたナトリウムが腹膜軟部組織に蓄積し、局所的に浸透圧応答性エンハンサー結合タンパク質 (TonEBP) を介して炎症性サイトカインや血管新生因子の発現を誘導したと考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 慢性腎臓病患者に対し、問診やアンケートにて食習慣を把握した上で栄養指導を行うことが望ましい。随時尿 Na, Cre 測定により 1 日食塩摂取量を推定できるが、長期的な食塩摂取量を評価することが困難である。近年、Na<sup>23</sup>-MRI を用いて、皮膚や筋肉などの軟部組織内のナトリウムを画像化することが可能となり、臨床応用が期待されている。
2. 腹膜透析患者において、軟部組織のナトリウム濃度と腹膜透過性の関連性は検討されていないが、Na<sup>23</sup>-MRI から得られた軟部組織のナトリウム濃度が、血液透析患者さんにおいて有意に高値を呈し、高血圧と左室肥大にも関連することが報告された。今後、臨床試験にて軟部組織のナトリウム濃度と腹膜透過性の関連性の検討が重要と考える。
3. PD 導入後、透析液に含まれるブドウ糖とその代謝物への曝露により、腹膜中皮細胞の機能変化や腹膜繊維化、血管新生などが起こりうるとされている。今回、高塩分食の影響を明らかにするため、動物モデルにおいて PD 導入前の腹膜透過性を検討した。透析導入にて腹膜機能と軟部組織のナトリウム濃度の変化について今後さらに研究を継続する予定である。
4. IL-6 が血管透過性を亢進させるとされているが、血管新生に対し、直接的な作用ではなく、VEGF-A の発現を介して調節すると報告されている。
5. 今回、我々はモデル後半の 4 週間に塩負荷から水への移行させることで、腹膜機能が回復したことを確認した。さらに、腹膜における TonEBP の遺伝子発現や排液中の IL-6, VEGF-A, MCP-1 濃度の減少が見られ、組織のナトリウム蓄積も減少したと推測された。臨床上、重要なことは塩分制限によって透析開始後も腹膜機能が改善すると考察される。

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	孙 汀
試験担当者	主査	後藤百	副査 <sub>1</sub>	葛谷雅文
	副査 <sub>2</sub>	阿部健治	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"> <li>1. 患者の食塩摂取量の推定方法について</li> <li>2. 軟部組織のナトリウム濃度による腹膜透過性の予測について</li> <li>3. 高塩分食による高腹膜透過性が、PD導入後に変化する可能性について</li> <li>4. 血管新生におけるIL-6の役割について</li> <li>5. 塩分制限により腹膜透過性が回復する可能性について</li> </ol> <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>				