

論文審査の要旨

報告番号	総研第 645 号	学位申請者	吉嶺 陽仁	
審査委員	主査	西尾 善彦	学位	博士 (医学)
	副査	石塚 賢治	副査	堀内 正久
	副査	榎田 英樹	副査	東 美智代

Hepatocyte growth factor ameliorates methylglyoxal-induced peritoneal inflammation and fibrosis in mouse model

(HGF はマウスモデルにおいてメチルグリオキサール誘導の腹膜の炎症および線維化を改善する)

現在、日本において腎代替療法の医療費、特に血液透析に対するコストは膨大である。また、透析患者の超高齢化が進み、より腹膜透析の重要性が増大している。

腹膜透析は生体膜である腹膜を使用するため、腹膜線維化 (PF) と血管新生が起こる。その結果として溶質輸送亢進や限外濾過不全といった腹膜機能低下、そして致命的な疾患である被嚢性腹膜硬化症 (EPS) が発症するおそれがある。

肝細胞増殖因子 (HGF) は、様々な臓器で細胞増殖、細胞遊走、抗アポトーシス、抗線維化などの多彩な作用を持つことが報告されている。そこで学位申請者らは、メチルグリオキサール (MGO, 終末糖化産物の主要な前駆体) を使用したモデルマウスを用いることとし、今回 MGO を腹腔内に連日投与した腹膜線維化マウスモデルを作成、HGF による腹膜線維化と炎症の抑制を検討した。

C57BL/6 雄性マウス 15 匹を 3 群に分け、生理食塩液の入った浸透圧ポンプを皮下に植え込み、1) 腹腔内に生理食塩液を 2.5ml 連日投与した群 (コントロール群)、2) 生理食塩液の入った浸透圧ポンプを皮下に植え込み、腹腔内に MGO (0.1 mmol/body) を連日投与した群 (MGO 群)、3) HGF (5 mg/mL, 0.25 μ l/hr, 2 週間) の入った浸透圧ポンプを皮下に植え込み、腹腔内に MGO (0.1 mmol/body) を連日投与した群 (MGO+HGF 群) とした。前腹壁の腹膜を採取し、Masson trichrome 染色で線維化、また免疫組織化学的に評価した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。腹膜への MGO 投与による PF モデルに対して HGF 投与により以下の項目を認めた。

- 1) 体重減少の抑制。
- 2) 腹膜中皮細胞層の肥厚の抑制。
- 3) 線維化マーカー (collagen I, Collagen III) の抑制。
- 4) 筋線維芽細胞の発現 (α SMA) の抑制。
- 5) 炎症性マクロファージの浸潤 (CD68, F4/80) と遺伝子発現 (CD68, CD86, CD163) の低下。
- 6) 炎症性サイトカインの遺伝子発現 (TNF α , TGF β , IL1b) の低下。

HGF 投与により TGF β の増強が抑制し、I 型コラーゲンと III 型コラーゲンの産生が低下した。また、NF- κ B 経路を阻害することで炎症性マクロファージの浸潤と TNF α や IL1 などの炎症性サイトカインの発現が減少していた。

また、HGF 投与により腹膜組織で CD68, F4/80, CD86, CD163 の発現が減少したことから腹膜組織への M1 および M2 マクロファージへの分化や浸潤を阻害する可能性を示した。これらのことから HGF は MGO による PF とマクロファージの浸潤と分化を阻害し、炎症の進行を抑制する可能性が示唆された。今後、腹膜透析患者数の増加に伴う腹膜の合併症に対して、HGF が治療の一つとなる可能性を示唆した。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。