

最終試験の結果の要旨

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

主査および副査の5名は、令和3年12月1日、学位申請者 吉嶺 陽仁君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) HGFのみを腹腔内投与する群の検証はしていたか。

(回答) MGO やクロロヘキシジンによる線維化モデルに HGF を浸透圧ポンプで腹腔内投与する検証は行なったが、単独群は作製しなかった。

質問2) HGF が線維化を抑えるのを肝臓で確認しているが、腹膜ではどうか。

(回答) 腹膜組織を用いて PCR や western blot 法を用いて解析を行なったが、PCNA や c-Met の発現に有意差を認めなかった。

質問3) HGF が線維芽細胞に直接影響を与えるか、それとも二次的に影響を与えるか。

(回答) HGF の下流のさまざまなシグナル伝達については評価できていない。今後の評価・検証が必要である。

質問4) PCNA は増殖のマーカーだが、腹膜において劣化を抑制するか。

(回答) 腹膜においては PCNA は免疫組織学的に有意に染色されなかったため、評価できていない。

質問5) c-Met は肝臓で確認しているが、腹膜でも同様と考えるか。

(回答) c-Met の発現も腹膜では有意に認めなかったが、HGF の血中濃度から全身投与されており、HGF は腹膜にも作用していると考えられる。

質問6) Fig4, C の CD86 の実際の real time PCR の Ct 値とその傾向はどうなっているか。

(回答) CD86 の Ct 値の平均は A : 30.6, B:31.0, C : 35.2 とやや C が高いものの、含まれる DNA の初期サンプル数は同等と考えられる。

質問7) MGO は生体内の代謝産物か。

(回答) MGO は解糖系の副産物として生じる反応性の高い α -ケトアルデヒドの一種で終末糖化産物の前駆体であり、生体で生じる代謝産物である。

質問8) 腹膜透析の排液中に含まれる MGO の濃度で疾患の発症に違いがあるか。

(回答) 腹膜透析排液中の MGO 濃度が上昇しているといった報告はあったが、濃度による疾患発生の比較を行った文献はなかった。

質問9) 腹膜透析と血液透析の両方を施行している割合はどのくらいか。

(回答) 2019 年の日本透析医学会の要約で透析患者 34.4 万人中 1903 人 (0.5%) であった。

質問10) 腹膜透析液は門脈を通じて肝臓に流入するか。

(回答) 腹膜透析は腹膜の毛細血管を介して拡散や除水を行うもので、門脈には流入しないと考えられる。

質問11) マウスの体重変化を見ているが摂食量はどうかであったか。

(回答) 摂食量については確認できていなかった。

最終試験の結果の要旨

質問 1 2) 多重比較は何を使用したか.

(回答) 今回は多重比較に Tukey を用いた.

質問 1 3) GDP とは何か.

(回答) グルコース分解産物 (glucose degradation products) である.

質問 1 4) discussion にあるが, MGO が入っている腹膜透析液の製品があるのか.

(回答) 未使用の透析液にアルデヒドや MGO といった細胞毒性を認める物質が含まれているという報告がある.

質問 1 5) 透析液中の MGO 濃度は今回のマウスモデルに投与した量と比較してどうか.

(回答) 透析液中の MGO を $10\mu\text{M}$ とすると, 今回のモデルでは一日に 0.1mmol 投与しており, 体重や腹腔内の水分量を考慮すると換算するとおよそ 2×10^4 倍投与している.

質問 1 6) 腹膜組織はどの部位を使用したか.

(回答) 腹部を正中切開し, 右側壁側腹膜を 1.5cm 四方を切除した.

質問 1 7) 生体内の MGO の代謝経路はどうか.

(回答) MGO は glyoxalase1 により S-D-ラクトイルグルタチオンとラクトアルデヒドに分解される.

質問 1 8) 日本で腹膜透析が少ない原因は何か.

(回答) まずは腹膜透析は腹膜を用いた腎代替療法であるため, 腹膜の劣化により 10 年前後で中断せざるを得ない. また, 腹膜透析を扱う施設が少なく, 糖尿病性腎症の腎不全患者に向かないことも一因と考えられる.

質問 1 9) 腹膜透析は若年患者には向かないか.

(回答) 腎代替療法の導入期には残腎機能を維持するため PD ファーストが望ましく, 若年患者は自己管理が比較的可能であることから若年患者への導入も検討される.

質問 2 0) 腹膜透析は原疾患によっては導入できないか.

(回答) 手術や悪性腫瘍等による腹腔の癒着で腹腔内容積が減少している場合は適応とはならない.

質問 2 1) 腹膜透析の合併症は原疾患と関連するか.

(回答) 特に糖尿病性腎症が原疾患である場合は易感染性であり, 腹膜炎をおこしやすい.

質問 2 2) MGO 投与による腹膜に面した腎臓や肝臓の実質や漿膜の炎症はどうであったか.

(回答) 肝臓や腎臓の実質や漿膜に著明な炎症は見られなかった.

質問 2 3) 現在の腹膜透析の浸透圧物質は何を用いているか.

(回答) 以前はブドウ糖が主流であったが, イコデキストリンにシェアが移っている.

質問 2 4) HGF は EPS に対する効果も期待できるか.

(回答) EPS の発症には一定の期間が必要と考えられる. 今回の線維化群ではフィブリンの産生が確認されず, 検証できなかった.

質問 2 5) VEGF の上昇はどうか.

(回答) 今回のモデルでは線維化群で VEGF に有意差は認められなかった.

質問 2 6) MGO の腹膜炎は化学物質誘導の腹膜炎とは異なるか.

(回答) 腹膜透析排液に MGO が増加し, クロルヘキシジン誘導モデルよりより腹膜透析に近いと考えられる.

質問 2 7) HGF を投与経路としてはペプチドによる内服等検討できるか.

(回答) HGF は血中半減期が短く, 持続静脈投与が基本とされているが, タンパク質やプラスミド DNA といった多様な関連創薬がグローバルで活発化している.

以上の結果から, 5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め, 博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した.