

論文内容の要旨

【研究の目的】

末期慢性腎不全の治療法として持続携帯式腹膜透析 (Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)) が行われている。しかし、長期間 CAPD を施行した場合、透析液中の高濃度グルコースにより腹膜の線維化や硬化が生じ、腹膜機能の低下により CAPD を継続できないことがある。現在、長期 CAPD による腹膜機能障害を防ぐことは、臨床的にも重要な課題である。当教室では以前よりこの問題に注目し、その原因として高濃度糖刺激によって誘導された TGF- $\beta$ 1 が腹膜中皮細胞の増殖を抑制することや、線維芽細胞の増殖に関与することを報告してきた。本研究は高濃度糖刺激による腹膜中皮細胞 (HPMC) の障害に対して肝細胞増殖因子 (Hepatocyte growth factor (HGF)) の付加や HGF 遺伝子導入による障害抑制の可能性、また HGF の線維芽細胞への影響について検討を行った。

【方法】

HPMC は継代培養し、3-6 代目を使用した。高濃度糖刺激を行った HPMC に rHGF の付加、または HGF 発現ベクター pUC-SRa-HGF をリン酸カルシウム法で HPMC に導入し、高濃度糖刺激を行い、HPMC の増殖能の変化や TGF- $\beta$ 1、HGF の産生能を ELISA 法で測定した。また HGF 遺伝子を導入した HPMC を fibroblast や HPMC と co-culture を行い、各細胞の増殖能の変化について検討した。

【結果】

HGF の付加や遺伝子導入により高濃度糖刺激による HPMC の増殖能の低下は改善し、TGF- $\beta$ 1 産生を抑制することや HPMC の形態変化を改善させることが認められた。また HGF 遺伝子導入した HPMC は未導入の HPMC の増殖能も改善させ、高濃度糖刺激による線維芽細胞の増殖を抑制することが確認された。

【考察】

高濃度糖刺激下では TGF- $\beta$ 1 の産生が刺激されて HPMC の増殖抑制や線維芽細胞の増殖が起こり腹膜の障害が惹起されるが、遺伝子導入された HGF は TGF- $\beta$ 1 の産生を抑制することにより HPMC の増殖能の回復をもたらし線維芽細胞の増殖を抑制する機序が考えられた。

【結論】

HGF の一定濃度を維持できる遺伝子導入は高濃度糖刺激によって生じる、腹膜硬化症の治療および予防に有効であることが示唆された。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2004 年 月 日 公表予定	出版物名
	公 表 内 容	Nephron Experimental Nephrology
	全 文	2004 年 月 日 発行予定

氏 名 まつ お こう き  
松 尾 晃 樹

学位の種類 博 士 (医学)

学位記番号 医 第 8 5 5 号

学位授与の日付 平成 17 年 3 月 22 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学位論文題目 POSSIBLE EFFECTS OF HEPATOCYTE GROWTH FACTOR FOR THE PREVENTION OF PERITONEAL FIBROSIS  
(肝細胞増殖因子による腹膜硬化症治療の可能性)

論文審査委員 (主 査) 教 授 金 丸 昭 久  
(副主査) 教 授 戸 村 隆 訓  
(副主査) 教 授 植 村 天 受

論文審査結果の要旨

**【研究の目的】**

末期慢性腎不全の治療法として持続携帯式腹膜透析 Continuous ambulatory peritoneal dialysis(CAPD)が行われている。しかし、長期間 CAPD を施行した場合、透析液中の高濃度グルコースにより腹膜の線維化や硬化が生じ、腹膜機能の低下により CAPD を中止しなければならぬことがある。現在、長期 CAPD による腹膜機能障害を防ぐことは、臨床的にも重要な課題である。当教室では以前よりこの問題に注目し、その原因として高濃度糖刺激によって誘導された TGF-β1 が腹膜中皮細胞の増殖を抑制することや、線維芽細胞の増殖に関与することを報告し続けてきた。本研究は高濃度糖刺激による腹膜中皮細胞 (HPCs) の障害に対して肝細胞増殖因子 Hepatocyte growth factor(HGF) の添加や HGF 遺伝子導入による障害抑制の可能性、また HGF の線維芽細胞への影響について検討を行った。

**【方法】**

HPCs は継代培養し、3-6 代目を使用した。高濃度糖刺激を行った HPCs へ rHGF の添加、または HGF 発現ベクター-pUC-SRα/HGF をリン酸カルジウム法で HPMC に導入し、高濃度糖刺激を行い、HPCs の増殖能の変化や TGF-β1、HGF の産生能を ELISA 法で測定した。また HGF 遺伝子を導入した HPMC を fibroblast や HPMC と co-culture を行い、各細胞の増殖能の変化について検討した。

**【結果】**

高濃度糖刺激や TGF-β1 添加により低下した HPCs の増殖能は HGF の添加により用量依存的に増殖能の改善が確認され、また TGF-β1 の産生を抑制することや、形態学的な変化の抑制が確認された。また、

HGF 遺伝子導入によっても同様に HPCs の増殖能の低下は改善や、TGF-β1 産生を抑制が認められた。また、HGF 遺伝子導入した HPCs は未導入の HPCs の増殖能も改善させ、高濃度糖刺激による線維芽細胞の増殖を抑制することが認められた。

**【考察】**

高濃度糖刺激や TGF-β1 の添加により HPCs の増殖は用量依存的に低下が認められたが、これらの現象は HGF を添加することにより用量依存的に改善された。また TGFβ 1 の産生低下も確認された。このことから、HGF は高濃度糖刺激によって産生される TGF-β1 による HPCs の増殖抑制や線維芽細胞の増殖により生じる腹膜の障害を抑制できる可能性が示唆された。CAPD 液中で HPCs の増殖に有効な HGF 濃度を維持することは、現時点では経済的に困難であり HGF 遺伝子導入により持続的に HGF の産生が必要であると考えられた。HGF 遺伝子導入により高濃度糖刺激による HPCs の増殖能は改善し、TGFβ1 の産生を抑制されることが確認され、HGF 遺伝子導入の有効性が示唆された。また HGF 遺伝子導入細胞は未導入の HPCs の増殖能を充進させるが、線維芽細胞など腹膜硬化を促進させる細胞には影響を与えなかった。ことにより HGF は高濃度糖刺激かにおける HPCs の増殖能の回復をもたらす機序が考えられた。

**【結論】**

- ① HGF は高濃度糖刺激により産生された TGF-β1 を抑制することにより HPCs の増殖能の改善をもたらすことが示唆された。
- ② HGF の一定濃度を維持できる遺伝子導入は高濃度糖刺激により生じる腹膜硬化症の治療および予防に有効であることが示唆された。

これらの研究成果は、腹膜硬化症の病態解明と治療法の開発に大きな手がかりを与えるものと考えられる。以上の点から本論文は医学博士の学位を授与するに値するものと考えられる。

氏名	福田信宏
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第856号
学位授与の日付	平成17年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Estimation of the Malignant Potential of Gastrointestinal Stromal Tumors : The value of Contrast-enhanced Coded Phase-inversion Harmonis US (Gastrointestinal Stromal Tumors の悪性度評価における造影ハーモニックイメージング法の有用性)
論文審査委員 (主査)	教授 工藤正俊
(副主査)	教授 塩崎均
(副主査)	教授 伊藤浩行