

審査の結果の要旨

氏名 石橋 由孝

腹膜透析を長期間行っていると、除水が不十分になり透析不足になることや癒着性イレウスを来す場合があり、浸透圧物質として含まれる高濃度グルコースによる腹膜中皮細胞傷害が一因になっている可能性が指摘されている。浸透圧物質として、現状ではグルコースの代替となるものは存在しないため、高濃度グルコースによる腹膜組織の障害を捉え、対策をたてることは重要である。本検討は、長期腹膜透析患者の腹膜中皮細胞のミトコンドリアに膨化やクリステの消失など、ミトコンドリア DNA 傷害を示唆する所見を認めていることから、それが高グルコースによる影響であるとの仮説をたて、以下の結果を得ている。

1. 長期腹膜透析患者の腹膜中皮細胞には、腎機能正常な患者や腹膜透析開始直後の患者に比べて、ミトコンドリア DNA の酸化傷害が強く存在することが、DNA 塩基のデオキシグアノシンの酸化型である 8-ヒドロキシデオキシグアノシンに対する抗体を用いた免疫組織・細胞化学にて示された。
2. 培養ヒト腹膜中皮細胞を用いた検討において、細胞外高グルコース濃度によりミトコンドリア DNA 傷害が誘導され、浸透圧コントロールである高マンニトールではその傷害が軽度であることが示された。
3. 高グルコース培養腹膜中皮細胞では、ミトコンドリア膜電位及びATP産生が亢進するが、高マンニトール培養ではミトコンドリア膜電位及びATP産生が低下することが示された。
4. 細胞全体の活性酸素の産生は、高グルコースと高マンニトールで違いがないことが示された。

5. 細胞傷害の程度は、高グルコースより高マンニトールの方が強いことが示された。

以上、本論分では、長期腹膜透析中の患者の腹膜中皮細胞にはミトコンドリア DNA の酸化傷害が強く存在し、透析液に含まれる浸透圧物質である高濃度グルコースにより、主として代謝機構によりそれが促進されるが示された。

実際の腹膜透析療法中の患者の腹膜中皮細胞に存在する傷害を捉えた上で、基礎実験により透析液による傷害機構を証明したものであり、日常診療において診断的意義を見いだす可能性があるとともに、透析液のグルコース毒性の一因を説明し、今後の透析液の開発に示唆を与える可能性のある研究内容であり、臨床教室の研究内容としてふさわしく、方法論、結論的にも問題なく学位に値するものと考えられる。