論文の内容の要旨

論文題目：
腹膜透析における酸化ストレスを介した組織・細胞障害機序に関しての検討

Oxidative stress plays a pivotal role in peritoneal damage in peritoneal dialysis

指導教官　藤田敏郎　教授
東京大学大学院医学系研究科
平成 14 年 4 月入学
医学博士課程
内科学専攻
氏名　瀧　史香

腎代替療法として行われる腹膜透析の問題点として、非生理的な腹膜透析液の使用に伴う腹膜機能の低下の問題がある。浸透圧物質として使用される高濃度グルコース、透析液の滅菌の際に発生する GDP など透析液に含まれる様々な物質が腹膜組織・細胞に障害を与えることが知られているが、これらすべての機序に酸化ストレスが関与していることが報告されている。

今回私は、①実際の腹膜透析患者の酸化ストレス指標と腹膜機能、②外科手術症例の大網より単離培養したヒト腹膜中皮細胞の酸化ストレス上昇および細胞障害の機序の解明と、薬物によるその回避の可能性について検討した。

腹膜透析患者（N=25）の臨床的検討では、①酸化ストレス指標のひとつである血中 8-イソプロスタン濃度および MDA-LDL 濃度の平均値は、腹膜透析患者では上昇

しており、②これらの酸化ストレス指標は、腹膜平衡試験で得た腹膜の溶質除去能を示すD/Pcreatinineの、採血時とその後6ヵ月後との間での変化率（ΔD/Pcreatinine）との間で有意な相関を認めた。　経時的なD/Pcreatinine値の亢進は腹膜機能劣化のひとつの指標であると言われており、これらの酸化ストレス濃度の測定は未来の腹膜機能を予測しうる指標として有用である可能性を示した。　さらに、③これらのマーカーは血中高感度CRP値と相関があった。

次にこれらの現象を生物化学的に検証するため、ヒト腹膜中皮細胞に透析液と同じ濃度の D-グルコースを加え実際に細胞内酸化ストレスの上昇を確認し、この機序はNADPH経路に依存することを示した。　これら酸化ストレスを回避する可能性のある薬物として、アンギオテンシン受容体拮抗薬を使用したところ、有意に酸化ストレスを抑えることができた。　更にこれらの作用機序について検討したところ、①本来のアンギオテンシン受容体の拮抗薬を介したアンギオテンシンII作用阻害に伴う抗酸化効果に加えて、②直接活性酸素種を除去する抗酸化効果によるものであることが解った。更には、特定の種のアンギオテンシン受容体拮抗薬（オルメサルタン）には、③亜鉛のキレート作用を介し、PKCの働きを抑制することで抗酸化効果を発揮するという新しい薬剤特異作用機序がある可能性を見いだした。

上記2つの検討を踏まえて、抗酸化作用をもつ薬剤の使用が実際の腹膜透析患者の腹膜機能保護に有用かどうかの検討が今後の臨床的検討が必要であると考える。