

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	永井巧雄
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Linagliptin Ameliorates Methylglyoxal-induced Peritoneal Fibrosis in Mice. (メチルグリオキサールによる腹膜線維化に対するリナグリプチンの効果)			
論文審査担当者			
主査	教授 田妻 進	印	
審査委員	教授 秀 道広		
審査委員	准教授 亭島 淳		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>腹膜透析は、患者の生活の質を向上させるのみでなく、医療経済面からも優れた治療法であるが、長期間の腹膜透析の継続によって、腹膜劣化のみではなく、生命の危険を脅かす被嚢性腹膜硬化症を引き起こすことが、その普及を妨げる要因となっている。</p> <p>近年、透析液中に含まれる糖分化産物に含まれるメチルグリオキサール（MGO）が、腹膜障害に寄与することが明らかにされた。一方、近年、血糖降下薬として、臨床使用されている dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は、血糖降下作用とは独立して、心臓、肝臓、皮膚、腎臓の臓器保護作用を有していることが報告されており、MGO による腹膜障害にも保護的作用を有することが示唆される。</p> <p>本研究では、MGO 刺激によるマウス腹膜障害モデルにおける DPP-4 阻害薬の有効性を、免疫染色による線維化マーカーや炎症マーカーの発現と、腹膜平衡機能検査で評価した。また、腹腔内排液中のサイトカインの発現も併せて検討した。さらに、MGO による腹膜障害発症の機序、DPP-4 阻害薬の腹膜保護効果に関して、ヒト腹膜中皮細胞、ヒト単球細胞を用いて検討した。</p> <p>MGO 投与による腹膜線維化モデル： 10 週齢の C57BL/6J マウスに、MGO (40mM/2.5mL) を3週間、腹腔内に注入することによって腹膜線維化モデルを作製し、リナグリプチン内服により腹膜線維化が抑制されるかを調べた。また、腹膜中皮細胞とマクロファージにおける Glicagon-like peptide-1 (GLP-1) レセプターの発現は、ヒト腹膜中皮細胞、THP-1 細胞を用いて検討した。</p> <p>結果、リナグリプチンは、MGO 障害腹膜の細胞密度、腹膜肥厚を抑制した。また間葉系マーカーである α-smooth muscle actin (α-SMA)、fibroblast specific protein (FSP-1) 発現を低下させた。更に type I, III collagen の発現を低下させた。</p> <p>リナグリプチンは、単球、マクロファージの浸潤を抑制し、TGF-β1 発現を低下させた。</p> <p>リナグリプチンは、GLP-1 濃度を上昇させ、血糖降下作用と独立して、腹膜機能を保持し、腹水中の TGF-β1 を低下させた。GLP-1 の作用部位として、GLP-1receptor は、ヒト腹膜中皮細胞には存在せず、ヒト単球細胞に局在していることを認めた。</p> <p>本研究において、DPP-4 阻害薬であるリナグリプチンを投与することにより血漿 GLP-1 濃度は、リナグリプチン群で有意に高値であったが、血清グルコース濃度に差を認めず、このことからグルコース濃度とは独立して、抗炎症作用と抗線維化作用があると考えられた。本研究において、MGO あるいは TGF-β1 で刺激した腹膜中皮細胞におけるリナグリプチンの直接的な腹膜線維化抑制効果は認めなかった。さらに、MGO マウスにおける GLP-1receptor 発現が、腹膜中皮細胞ではなく、炎症細</p>			

胞に局在し、細胞実験においても THP-1 細胞上にその発現を確認した。これらの結果より、リナグリプチンの抑制効果は、抗炎症作用を介して腹膜の線維化を抑制したと考えられた。リナグリプチンは、血糖降下薬として、すでに安全性が確立している薬として市場にでていますが、腹膜透析患者において、腹膜保護を目的とした使用としても有用性が高いと考えられた。

以上より審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値のあるものと認めた。