

氏名	田邊克幸
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3457 号
学位授与の日付	平成19年6月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Endostatin peptide, an inhibitor of angiogenesis, prevents the progression of peritoneal sclerosis in a mouse experimental model
(血管新生抑制因子Endostatin peptideによる腹膜硬化症進展抑制効果の検討)

論文審査委員 教授 吉野 正 教授 二宮善文 准教授 児玉順一

学位論文内容の要旨

本邦にて慢性腎臓病から末期腎不全に至り血液透析・腹膜透析を要する患者数は年々増加している。長期間にわたる腹膜透析により腹膜硬化を来たすと腹膜透析の中止を余儀なくされるが、中でも被嚢性腹膜硬化症は生命予後からも重篤な合併症である。近年、腹膜硬化の発症への血管新生機序の関与の可能性が重要視されている。血管基底膜の構成成分である XVIII型コラーゲンの NC1 ドメインに由来する Endostatin は、腫瘍・関節リウマチ等の種々の疾患において病的血管新生を抑制し、治療効果を示すことが報告されている。今回我々はグルコン酸クロルヘキシジンを用いた実験的腹膜硬化症モデルマウスに対する Endostatin peptide の腹膜硬化症進展抑制効果について検討を行った。本研究にて Endostatin peptide の皮下持続投与により腹膜肥厚が有意に抑制され、免疫組織化学やウエスタンブロットによる検討にて血管新生、炎症細胞浸潤、線維化抑制効果が認められた。Endostatin の受容体である $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンの腹膜での発現部位の解析より、上記の治療効果は血管内皮細胞への作用を介するものと考えられた。以上の結果より、Endostatin peptide が長期腹膜透析患者における腹膜硬化症の新たな予防・治療薬となる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は腹膜透析における腹膜硬化症の発症機序と endostatin peptide (EP)の抑制効果について検討したものである。グルコン酸クロルヘキシジンを用いた実験的腹膜硬化症をマウスに起こし、これに EP を皮下持続投与することにより腹膜硬化が有意に抑制されることを見出した。免疫組織化学、ウエスタンブロット法により血管新生、炎症細胞浸潤、線維化抑制効果が示された。また、EP の受容体である $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンの腹膜での発現解析により、上記の抑制効果は血管内皮を介したものであると考えられた。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、endostatin peptide の腹膜硬化抑制について重要な知見を得たものと評価される。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。