

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部 門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	病態制御医学
学籍番号	15D735	氏 名	尾崎 太郎
論文題目	Partial replacement of D-glucose with D-allose ameliorates peritoneal injury and hyperglycaemia induced by peritoneal dialysis fluid in rats		
(論文要旨)			
<p>腹膜透析治療は、腹膜透析液 (PDF) に含まれるグルコースやその代謝産物による腹膜傷害、グルコース吸収に伴う高血糖などの合併症がある。本研究では、そのような合併症の改善を目的とし、D-グルコースを希少糖である D-アロースへ部分的に置換することで、腹膜傷害と高血糖を改善しうるかを検討した。希少糖は自然界に存在し、人が摂取しても害がないことは示されている。摂取後の血糖上昇応答への軽減効果を示す結果もある。また、D-グルコースの C-3 エピマーである D-アロースは、グルコースと分子量が同じであることから浸透圧などへの影響も少ないことが推察される。</p> <p>本研究では細胞実験として、まず、tsSV40T Tg ラットより単離されたラット腹膜中皮細胞 (RPMCs) を使用した。D-グルコースまたは D-グルコースの一部を異なる濃度の D-アロースで置換した培地に細胞を暴露し、細胞生存率、酸化ストレス、サイトカイン産生を評価した。また、腹膜傷害を評価するため、Sprague-Dawley (SD) ラットに、生理食塩水、4%の D-グルコースを含む PDF (PDF-G4.0%)、また 3.6%の D-グルコースと 0.4%の D-アロースを含む PDF (PDF-G3.6%/A0.4%) を 1日1回、4週間投与した。腹膜傷害と腹膜透析の効率は、それぞれ免疫組織学的染色および腹膜平衡化試験を用いて評価した。高血糖の改善に関しては、24時間絶食させた SD ラットに生理食塩水または PDF を単回注射した後、120分間にわたって血糖値を測定した。</p> <p>RPMCs の生存率は、D-グルコース溶液 (G4%) と比較し、10%を D-アロースに置換した群 (G3.6%/A0.4%)、20%を D-アロースに置換した群 (G3.2%/A0.8%) で生存率の有意差を認めた。しかし、5%を D-アロースに置換した群 (G3.8%/A0.2%) では、生存率の有意な改善はみられなかった。酸化ストレスの指標となるジヒドロエチジウム (DHE) 染色レベルも同様に、10%置換群 (G3.6%/A0.4%)、20%置換群 (G3.2%/A0.8%) で DHE の染色レベルが有意に減少した。サイトカイン (VEGF) の産生は、10%置換群 (G3.6%/A0.4%) において軽減することが観察された。以上より、RPMCs において D-グルコースの一部を D-アロースへ置換することで、D-グルコース単独群と比較して細胞生存率が上昇し、酸化ストレスおよびサイトカイン産生が減少する結果となった。</p> <p>腹膜保護効果の検討として、生理食塩水、PDF-G4.0%、また、10%置換群 (PDF-G3.6%/A0.4%) をカテーテルから腹腔内に 4週間連続投与した後、腹膜肥厚を検討した。その結果、腹膜の厚さは生理食塩水群に比べ PDF-G4.0%群・10%置換群 (PDF-G3.6%/A0.4%) とともに増大し、10%置換群 (PDF-G3.6%/A0.4%) では PDF-G4.0%群と比較して減少した。また、浸透圧に有意差はなかった。次に、食塩水、PDF-G4.0% 及び 10%置換群 (PDF-G3.6%/A0.4%) を 4週間投与したラットに、PDF-G4.0% を腹腔内注射してから 0、30、60、120 分後に頸静脈と腹腔から血液サンプルと透析液を採取し、腹膜平衡検査および血糖測定を行った。腹膜の透過性は、透析液中クレアチニンと血中クレアチニンの対比 (D/P) と、透析液からのグルコース吸収量 (D/D0) で評価した。結果、生理食塩水投与群と PDF-G4% 及び 10%置換群 (PDF-G3.6%/A0.4%) に差を認めたが、PDF-G4% 群と 10%置換群 (PDF-G3.6%/A0.4%) に差は認められなかった。また、10%置換群 (PDF-G3.6%/A0.4%) において血糖上昇抑制効果を示した。よって、D-グルコースを D-アロースで部分的に置換することにより、PD 効率には影響を与えず、高濃度 D-グルコースによ</p>			

る腹膜傷害および高血糖が改善される可能性が示唆された。

今回、D-アロースの一部置換することでサイトカインの発現が減少し、RPMCsの生存率の改善や傷害の軽減、腹膜の厚さも軽減した。また、血糖上昇も抑制しうる結果を示した。

今後に関しては、本研究がRPMCsとラットモデルであり、ヒトPMCに対するD-アロースの影響を理解するためには、さらなる研究が必要である。加えて、D-アロースの排泄経路である腎臓との関連に関しては、腎不全モデルにおける検討も考えられる。

掲 載 誌 名	Peritoneal Dialysis International		
	On lineにて掲載		
(公表予定) 掲 載 年 月	2023年 7月	出版社(等)名	Sage Journals
Peer Review	有		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。