

氏名	田山 陽資
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 1244 号
学位授与の日付	平成 26 年 1 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 4 号に該当

**学位申請論文タイトル及び掲載誌**

Prevention of lipopolysaccharide-induced peritoneal damage by eplerenone in rats undergoing peritoneal dialysis

腹膜透析下ラットでの lipopolysaccharide による腹膜障害に対する eplerenone の効果の検討

Journal of Nephrology 2013 年 6 月 10 日受理

学位審査委員 (主査) 教授 中元 秀友

(副査) 教授 三村 俊英、教授 岡田 浩一、教授 清水 道生

## 論文内容の要旨

(背景) 腹膜透析 (PD) 患者に発症した細菌性腹膜炎は、腹膜機能不全から腹膜透析中断に至る主要な原因となっている。本研究では lipopolysaccharides (LPS) 間欠投与により細菌性腹膜炎時の腹膜障害を惹起し、腹膜障害の進展抑制に対する選択的ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 遮断薬である eplerenone (Ep) の効果を検討した。

(方法) 7 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットを以下の 3 群に群別した。PD 群 (n=5) : PD 液 (100mL/ kg) を連日腹腔内に投与。LPS 群 (n=5) : PD 液と共に LPS を間欠的に腹腔内に投与。Ep 群 (n=5) : PD 液と LPS に加え、eplerenone を経口投与 (100 mg / kg / 日)。4 週間飼育を行い腹膜平衡試験 (PET) を行った後に腹膜を採取した。

(結果) 組織学的観察では LPS 群では ED-1 陽性細胞および TGF- $\beta$  1 陽性細胞数の増加や、それぞれの遺伝子発現の増加をともなう腹膜肥厚が認められたが、Ep 群ではこれらの変化は明かではなかった。PET の結果、LPS 群では限外濾過量 (UFV) 及び経腹膜拡散浸透は著明に減少し、透析に関する腹膜機能の著しい劣化が認められたが、Ep 群ではこうした腹膜機能劣化は見られなかった。腹膜溶質透過性については、さらに MTAC Cr を用いて検証したが、やはり結果は同様であった (PD :  $0.10 \pm 0.01$ 、LPS :  $0.14 \pm 0.02$ 、Ep :  $0.08 \pm 0.0$ )。炎症性腹膜機能劣化に際しては有効毛細血管の減少と、これに対する反応性の血管新生が見られることが報告されており、Von Willebrand 因子の免疫染色でも LPS 群で有意な増加が認められた。Ep 群では、この反応性血管新生も抑制されていた。

(考察) 本研究により、LPS により惹起された腹膜障害に対する Ep の進展抑制効果が組織学的、分子生物学的、及び機能的な解析から明らかにされた。MR の選択的遮断は、細菌性腹膜炎に関連した腹膜機能不全に対する新たな治療選択となり得ると考えられた。