

Activation of p38 mitogen-activated protein kinase promotes peritoneal fibrosis by regulating fibrocytes

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/43519

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博乙第 17 号 氏名 小久保 聰 
論文審査担当者 主査 大井 章史 
副査 太田 哲生 
原田 憲一

学位請求論文

題 名 p38 mitogen-activated protein kinase activation promotes peritoneal fibrosis by regulating fibrocyte

掲載雑誌名 Peritoneal Dialysis International 誌 第 32 卷第 1 号 10 頁～19 頁
平成 24 年 1 月掲載

被囊性腹膜硬化症は腹膜機能劣化や腸閉塞をきたす腹膜透析合併症であり、その機序解明と治療法確立は重要な課題である。近年、臓器線維化に関する骨髓由来白血球系細胞、fibrocyte が注目されている。fibrocyte は CD45 などの白血球抗原を発現し、I 型コラーゲンなど細胞外基質産生能を有する細胞である。fibrocyte は CCR2 などのケモカイン受容体を発現し、リガンドであるケモカイン CCL2 を介して浸潤することで線維化に関与していることが報告されている。一方 CCL2 などのケモカイン発現調節に、p38 mitogen activated protein kinase (p38MAPK) が重要な役割をはたしていることが報告されている。そこで本研究では、腹膜線維化における p38MAPK を介した fibrocyte の役割を検討した。8 週齢雄性 C57BL/6 マウスに 0.1% グルコン酸クロルヘキシジン (CG) を腹腔内投与し、腹膜線維化モデルを作成した。本モデルにおける p38MAPK の役割を検討するために、CG 投与 2 日前より、p38MAPK 阻害剤である FR167653 (FR) 32mg/kg/day を投与した。7 及び 21 日目に屠殺し腹膜組織を得た。さらに、培養 fibrocyte に FR32mg/l を transforming growth factor (TGF)- β_1 刺激 1 時間前から投与し、TGF- β_1 刺激 24 時間後の I 型プロコラーゲン α_1 鎖 (COL I A I) 発現を検討した。CG 投与群において、腹膜線維化の進展に一致して浸潤 fibrocyte 数は増加し、CCL2 発現の亢進、リン酸化 p38MAPK 陽性細胞数の増加を認めた。一方、FR 群において腹膜肥厚は抑制され、fibrocyte 数、CCL2 発現、リン酸化 p38MAPK 陽性細胞数は減少した。培養 fibrocyte において TGF- β_1 刺激による COL I A I 発現は FR 前投与により抑制された。

以上より、マウス腹膜線維化モデルにおいて、p38MAPK を介した fibrocyte の腹膜線維化への関与が明らかとなった。

本論文は、被囊性腹膜硬化症における病態と治療への新しい知見を示した重要な報告であり、透析医学の進歩に寄与し、学位に価すると評価された。