

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1162 号	氏 名	山 田 洋 輔
論文審査担当者	主 査 石塚 修 副 査 桑原 宏一郎 ・ 沢村 達也		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>血清スルファチドは抗凝固・抗血小板凝集作用を有していることが知られており、血清スルファチド値の異常低値が心血管病の発症に関連している可能性が報告されている。また、慢性腎臓病(CKD)は心血管病の独立したリスク因子であることが多くの疫学研究で示されており、さらに急性腎障害モデルマウスにおいては血清スルファチド値が低下するという報告がある。しかしながら、CKD モデル動物での血清スルファチドの変化については検討されていない。</p> <p>そこで山田洋輔は、代表的な CKD モデルである 5/6 腎摘慢性腎臓病モデルマウス(5/6NCKD マウス)における血清スルファチドの量的変化、またその代謝経路の変化について調査した。また、追加検討としてマウスの肝細胞株である Hepa1-6 細胞に代表的な尿毒素であるインドキシル硫酸を添加し、同細胞内でのスルファチド濃度変化についても検討した。</p> <p>その結果、以下の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>5/6NCKD マウスでは、血清 Creatinine 値、代表的な尿毒素であるインドキシル硫酸値が増加し、CKD を発症した。そして 5/6NCKD マウスでは術後 4 週、12 週共に血清スルファチド値が有意に低下した。血清スルファチドの産生源とされる肝細胞中のスルファチド量についても 5/6NCKD マウスでは低下がみられた。肝細胞中のスルファチド関連酵素では、Arylsulfatase A(ARSA)・Galactosylceramidase(GALC)といったスルファチド分解系酵素の増加が認められた。</li><li>インドキシル硫酸を添加した Hepa1-6 細胞では細胞内スルファチド量が低下し、細胞内の ARSA, GALC の存在量が増加しており、5/6NCKD マウスと同様の結果が得られた。</li></ol> <p>これらの結果により、CKD では血清スルファチドの低下が起こることが示唆され、肝細胞内のスルファチド分解酵素の増加がその原因として考えられた。また、細胞株を用いた検討により、インドキシル硫酸が肝細胞内でのスルファチド分解を促進させている可能性を見出した。本研究結果は、CKD と心血管病の関連において、血清スルファチドの低下が介在している可能性を示唆し、スルファチド濃度異常が CKD 患者の心血管病発症予防における新たな治療ターゲットになる可能性を示した。従って、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			