

京都大学	博士（医学）	氏 名	Nanayakkara Kariyawasam Badungodage Shanika Tharangani Nanayakkara
論文題目	A comprehensive environmental health approach to chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka; diagnostic biomarkers, environmental contributors, risk factors for disease progression and mortality and pathological characterization (スリランカにおける原因不明の慢性腎臓病への包括的環境衛生学的検討；診断バイオマーカー、環境要因、疾病進行・死亡に関するリスク要因および病理学的特徴)		
(論文内容の要旨)			
スリランカ北中部州の若年男性稲作従事者において既知の原因によらない慢性腎臓病（CKDu）は、その罹患割合と死亡者数が急増しているため、公衆衛生上の主要な懸念となっている。この研究の目的は効果的な集団スクリーニングのためのマーカーを特定し、疾病進行・死亡に関するリスク要因を明らかにし、CKDu の病因解明を進めるための病理学的特徴を検討することである。 罹患割合が特に高い 2 地域メダワッチヤとギランドゥルコッテを対象とした。尿試料を患者 106 名から、CKDu の家族歴を有する患者の非発症親族 81 名から、健常日本人成人女性 50 名から得て、α 1 マイクログロブリン（A1M）、N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ（NAG）を測定した。CKDu 多発地域の地域診療所において 2003 年に登録を行い、2009 年まで 72 ヶ月間追跡した単施設コホートを用いて疾病進行・死亡に関するリスク要因を解析した。組織病理学的検討を、2008 年 10 月から 2009 年 7 月までに単一施設で得られた腎生検試料 64 検体について行った。組織所見と臨床パラメータ間の相関を検討した。 A1M の尿中排出は CKDu のすでに Stage1 において、非発症親族に比べて、上昇していた。NAG は Stage5 においてのみ上昇が見られた。家族集積性は CKDu の家族歴を持つ患者 10 家系の検討から認められた。伝達様式は単一遺伝子病を支持せず、多因子疾患に合致した。尿中カドミウム排出量はすべてのグループで腎毒性を示す閾値以下であり、患者、非発症親族いずれも健常日本人より低かった。疾病進行と高血圧症との間には有意な関連があった。また女性より男性が高いリスクを示した。組織病理学的検討では間質の線維化、尿細管萎縮が見られ、単核球の浸潤は見られるものと見られないものがあった。糸球体硬化、糸球体崩壊、また線維性内膜肥厚や動脈ヒアリン化といった血管障害の特徴を示した。 以上から A1M は尿タンパク検査や NAG より集団スクリーニングにおいてよりよいマーカーであることが分かった。また CKDu は尿細管間質障害であり、これはカドミウム性腎症ではなかった。男性、高血圧症、家族歴が疾病進行・死亡に関する重要なリスク要因であることが分かった。			

（論文審査の結果の要旨）			
スリランカ北中部州において既知の原因によらない慢性腎臓病（CKDu）は、その罹患割合と死亡者数が急増している。この研究ではスクリーニングのためのマーカー、疾病進行・死亡に関するリスク要因、病因解明を進めるための病理学的特徴を検討した。 α 1 マイクログロブリン（A1M）の尿中排出は CKDu のすでに Stage1 において、非発症親族に比べて、上昇していた。N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ（NAG）は Stage5 においてのみ上昇が見られた。家族集積性は CKDu の家族歴を持つ患者家系の検討から認められた。伝達様式は多因子疾患に合致した。尿中カドミウム排出量は腎毒性を示す閾値以下であり、患者、非発症親族いずれも健常日本人より低かった。CKDu 多発地域の単施設コホートの観察では、疾病進行と高血圧症との間には有意な関連があった。腎生検試料の検討では間質の線維化、尿細管萎縮が見られた。 以上から A1M は集団スクリーニングにおいてよりよいマーカーであることが分かった。また CKDu は尿細管間質障害であり、これはカドミウム性腎症ではなかった。高血圧症が疾病進行に関するリスク要因であることが分かった。 以上の研究はスリランカにおける原因不明の慢性腎臓病の診断バイオマーカー、環境要因、疾病進行・死亡に関するリスク要因および病理学的特徴の解明に貢献し、今後の病因の特定、予防に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 2 4 年 1 2 月 4 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			