

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2656 号

Role of the HMGB1/ RAGE axis and mineralocorticoid receptor pathway in the pathogenesis of acute kidney injury

急性腎不全の病態における HMGB1/ RAGE 軸とミネラルコルチコイド受容体経路の役割

大塚 智之 (おおつか ともゆき)

博士 (医学)

論文内容の要旨

急性腎障害 (AKI) は、慢性腎臓病 (CKD) 発症の独立したリスク因子であるが、AKI から CKD への移行を防ぐ治療薬は存在しない。High mobility group box 1 (HMGB1) は、核内タンパクとして様々な転写因子を調節する一方、組織障害時には細胞外へ放出され、終末糖化産物受容体 (RAGE) などの受容体と結合し、炎症や線維化に関与する。特に AKI の病態においても HMGB1 が上昇し、腎障害や炎症に関与していることが知られている。我々は最近、RAGE-Rac1 経路によってミネラルコルチコイド受容体 (MR) が活性化され、その結果ポドサイト障害が引き起こされることを明らかにした。本研究では、腎虚血再灌流 (I/R) モデルマウスを用いて、AKI 環境下における HMGB1/RAGE 軸と Rac1/MR 経路の関係を検討した。8-12 週齢、雄の C57BL/6J マウスに対して I/R 群を作成し、I/R の 24 時間後における内因性の HMGB1/RAGE 軸や Rac1-MR 経路の発現の程度を評価した。I/R マウスでは、I/R の 24 時間後において血清 HMGB1 や腎組織における活性型 Rac1、RAGE の発現の上昇とともに MR 活性化を認め、これらは MR 拮抗薬 (MRA) 前投与により抑制された。さらに、I/R マウスでは腎機能障害や著明な尿細管障害を呈したが、MRA 前投与により腎機能障害・尿細管障害ともに改善し、炎症や線維化に関与する MCP-1 や NF κ B、TGF- β といった遺伝子発現を有意に減少させた。*In vitro* では、HMGB1 添加により HUVEC において MR の核内への移行が促進される他、活性型 Rac1 の亢進を認め、Rac1-MR 経路活性の亢進を確認した。さらに HMGB1 添加により MCP-1 及び NF κ B の遺伝子発現が亢進し、これらは MRA や RAGE を特異的に阻害する RAGE アプタマーの投与により改善した。最後に、AKI から CKD への移行への関与を検討するべく、I/R の 7 日後の評価を行った。I/R の 7 日後では I/R マウスは CKD を発症したが、MRA の投与により腎機能障害や尿細管障害だけでなく生存率 (I/R 群:43%、I/R+MRA 投与群:79%) も改善された。このように、AKI 状態において HMGB1/RAGE 軸と Rac1/MR 経路には密接な関係がある可能性が示唆された。