

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)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、腎虚血再灌流(I/R)モデルマウスを用いて、急性腎不全(AKI)環境下における HMGB1/RAGE 軸とミネラルコルチコイド受容体(MR)経路の役割を解明することを目的としている。

AKI の病態では HMGB1 が上昇し、腎障害や炎症に関与していることは既知の事実であるが、その受容体である RAGE 以下のシグナルとの詳細な関連は明らかにされていなかった。以前より RAGE/Rac1 経路によって MR がアルドステロン非依存性に活性化されることが報告されており、本研究では AKI 環境下において HMGB1/RAGE 軸と MR 経路が病態の発症・進展へ及ぼす役割について検証した。まず I/R マウスにおいて内因性の HMGB1/RAGE 軸および Rac1/MR 経路が活性化し、著明な腎機能障害や尿細管障害を呈することを確認した。また、MR 拮抗薬を前投与することにより HMGB1/RAGE 軸および Rac1/MR 経路いずれも抑制し、腎機能障害や尿細管障害に加え、炎症や線維化に関与する MCP-1 や NF $\kappa$ B、TGF- $\beta$  といった遺伝子発現を有意に減少させた。さらに、MR 拮抗薬の投与により I/R の 7 日後における腎機能障害や生存率の改善も認めたことから、MR 拮抗薬は AKI から慢性腎不全への移行を抑制する可能性が示唆された。ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた検証においても、HMGB1 を添加することにより Rac1/MR 経路の亢進や、下流の MCP-1 及び NF $\kappa$ B の遺伝子発現の亢進を認め、これらは MR 拮抗薬や RAGE を特異的に阻害する RAGE アプタマーにより阻害されたことから、*vivo* の現象を裏付ける結果が得られた。

以上の結果から、本論文は HMGB1/RAGE 軸と Rac1/MR 経路の密接な関係が AKI 環境において重要な役割を果たし、病態の発症・進展へ関与している可能性を初めて明らかにした臨床的に意義ある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。