

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	大塚 智之
論文題名	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		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】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。

【方法】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。臓器障害の程度を各種染色にて評価するとともに、MCP-1やNF κ B、TGF- β といった遺伝子発現を解析した。さらにI/R群にMR拮抗薬 (MRA) を前投与した群を作成し、同様に評価した。急性期での病態に加え、CKDへの移行への関与を検証するために、I/Rの7日後の群も作成し、臓器障害の程度や生存率を評価した。*In vitro*での検証では、培養したヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) にHMGB1を添加し、Rac1-MR経路の発現の程度やMCP-1・NF κ Bといった遺伝子発現を解析した。

【結果】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傷害を呈したが、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も改善された。

【考察】本研究では、まずAKI環境下において内因性のHMGB1/RAGE軸やRac1-MR経路が活性化し、炎症や線維化により病態の発症・進展に関与している可能性を示した。さらにMRAを前投与することにより、1) HMGB1/RAGE軸および活性型Rac1の上昇に伴うMR活性化、2) 腎機能障害、3) 尿細管障害の組織学的徴候、4) 下流の炎症および線維化に関与するMCP-1やNF κ B、TGF- β の遺伝子発現、5) CKDへの移行を予防できる可能性を示した。これらの結果は、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、臓器障害の発症、進行、慢性化に大きく関与していることを示唆する。