

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 永田 雄大

〔題名〕 Anti-TNF- α Agent Infliximab and Splenectomy Are Protective Against Renal Ischemia-Reperfusion Injury

(抗TNF- α 製剤であるインフリキシマブと脾臓摘出は腎虚血再灌流障害から腎臓を保護する)

〔要旨〕【背景と目的】腎移植における虚血再灌流障害は、移植腎の拒絶などに関係する重要な問題である。我々は以前、脾臓を摘出することで腎臓の虚血再灌流障害を軽減できることを、ラットを用いて報告した。今回我々は、腎組織中の炎症性サイトカインの発現および障害マーカーとしてHSP70の発現を調べることで、脾臓摘出による炎症反応と組織障害との関係について検討した。さらに、抗TNF- α 製剤であるinfliximab (IFX) が脾臓摘出と同様の効果を示すか否かを検討した。

【方法と結果】ラットの左腎動静脈を45分間遮断した後に開放し、直後に右腎を摘出した。障害を加えたラットでは血清のクレアチニンおよび尿素窒素が著明に上昇したが、脾臓摘出により抑制された。同様の傾向は障害を加えた腎組織中のサイトカインおよびHSP70の発現においても認められた。経時的変化を検討したところ、再灌流直後にサイトカインの発現が増加し、その後3時間を経過した頃より腎機能が増悪し、HSP70の発現も亢進した。IFXの投与でも脾臓摘出と同様の傾向を認めた。さらに、障害を加えた腎臓ではED1抗体陽性の単球/マクロファージの細胞数増加を認めたが、脾臓摘出およびIFX投与群ではその増加は顕著に抑制された。

【考察】今回の研究で、脾臓摘出とIFXの投与はともに虚血再灌流後の腎臓におけるサイトカインの産生を抑制することが分った。この効果は、ともに腎臓における単球/マクロファージの細胞数増加の抑制を伴っていた。

【結語】一連の結果より、虚血再灌流初期のサイトカインの発現を抑制するか単球/マクロファージの動員を抑制することで腎機能障害を軽減できることが示唆された。脾臓摘出は侵襲が大きいこと、IFXが関節リウマチなどを有する患者に安全に使用されていることより、腎移植における虚血再灌流障害を予防するためにはIFXの投与が有益であると考えられる。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1461 号	氏 名	永田 雄大
論文審査担当者	主査教授	小林 誠	
	副査教授	中井 章彦	
	副査教授	松山 新太郎	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Anti-TNF- α Agent Infliximab and Splenectomy Are Protective Against Renal Ischemia-Reperfusion Injury (抗 TNF- α 製剤であるインフリキシマブと脾臓摘出は腎虚血再灌流障害から腎臓を保護する)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Anti-TNF- α Agent Infliximab and Splenectomy Are Protective Against Renal Ischemia-Reperfusion Injury (抗 TNF- α 製剤であるインフリキシマブと脾臓摘出は腎虚血再灌流障害から腎臓を保護する)			
掲載雑誌名 Transplantation 2016 Aug 100(8): 1675-82 (2016年8月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>【背景と目的】腎移植における虚血再灌流障害は、移植腎の拒絶などに関係する重要な問題である。我々は以前、脾臓を摘出することで腎臓の虚血再灌流障害を軽減できることを、ラットを用いて報告した。今回我々は、腎組織中の炎症性サイトカインの発現および障害マーカーとして HSP70 の発現を調べることで、脾臓摘出による炎症反応と組織障害との関係について検討した。さらに、抗 TNF-α 製剤である infliximab (IFX) が脾臓摘出と同様の効果を示すか否かを検討した。</p> <p>【方法と結果】ラットの左腎動静脈を 45 分間遮断した後に開放し、直後に右腎を摘出した。障害を加えたラットでは血清のクレアチニンおよび尿素窒素が著明に上昇したが、脾臓摘出により抑制された。同様の傾向は障害を加えた腎組織中のサイトカインおよび HSP70 の発現においても認められた。経時的变化を検討したところ、再灌流直後にサイトカインの発現が増加し、その後 3 時間を経過した頃より腎機能が増悪し、HSP70 の発現も亢進した。IFX の投与でも脾臓摘出と同様の傾向を認めた。さらに、障害を加えた腎臓では ED1 抗体陽性の単球/マクロファージの細胞数増加を認めたが、脾臓摘出および IFX 投与群ではその増加は顕著に抑制された。</p> <p>【考察】今回の研究で、脾臓摘出と IFX の投与はともに虚血再灌流後の腎臓におけるサイトカインの産生を抑制することが分った。この効果は、ともに腎臓における単球/マクロファージの細胞数増加の抑制を伴っていた。</p> <p>【結語】一連の結果より、虚血再灌流初期のサイトカインの発現を抑制するか単球/マクロファージの動員を抑制することで腎機能障害を軽減できることが示唆された。脾臓摘出は侵襲が大きいこと、IFX が関節リウマチなどを有する患者に安全に使用されていることより、腎移植における虚血再灌流障害を予防するためには IFX の投与が有益であると考えられる。</p> <p>本論文は、IFX の投与は脾臓摘出とともに虚血再灌流後の腎臓におけるサイトカインの産生および腎機能障害を抑制することを明確に示したものであり、学位論文として価値あるものであると認められた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			