

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 中山 祐起

〔題名〕

Receptor activator of the NF κ B ligand system protects renal function during experimental renal ischemia-reperfusion in mice

(マウス腎虚血再灌流モデルにおけるReceptor activator of the NF κ B ligand systemの腎保護作用)

〔要旨〕

腎虚血再灌流障害は腎移植後の機能発現遅延やgraft survivalに影響する。Receptor activator of the NF κ B ligand (RANKL) とそのreceptorであるRANKはTNF superfamily属するが、免疫系への作用に関しては不明な点が多い。免疫系の役割が非常に重要であることが推定される。今回我々はマウス腎IRIモデルにおけるRANKLの作用について検討した。再灌流後RANK-RANKLは腎で経時的に発現が亢進し、特にRANKは主に間質に浸潤したマクロファージ上に発現していた。術前に抗RANKL抗体と合成RANKLを投与した場合、抗RANKL抗体を投与した場合には有意に腎機能が悪化、RANKLを投与した場合には有意に腎機能改善が見られた。再灌流後に腎機能悪化へ導くIL6, TNF α は抗RANKL抗体を投与した場合には有意に発現が亢進。逆にRANKL投与した場合には発現抑制が見られた。さらに再灌流後、マクロファージ活性化に重要なパターン認識受容体toll like receptor4とそのアダプター蛋白であるMyD88も同様に抗RANKL抗体投与により有意に発現が亢進。逆にRANKL投与した場合には抑制された。以上を考察すると通常、阻血に生じたダメージ物質がマクロファージ上のTLR4に結合し、炎症性マクロファージ(M1マクロファージ)へとハンドリングするが、それと同時に生体内でRANKL, RANK発現が亢進し、過剰なM1マクロファージへのハンドリングを抑制している。しかし、RANKLを阻害した場合、この抑制系が解除されるためTLR4への刺激はそのままM1マクロファージへのハンドリングへとつながり、さらにTLR4の発現が亢進、過剰な炎症性サイトカイン発現へとつながり腎障害が増悪すると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

令和 2 年 12 月 24 日

報告番号	甲 第 1601 号	氏 名	中山 祐起
論文審査担当者	主査教授	田 邊 剛	
	副査教授	小 林 誠	
	副査教授	松 山 新 脩	
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。)			
マウス腎虚血再灌流障害モデルにおける Receptor activator of NF κ B ligand system の腎保護作用			
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。)			
Receptor activator of NF κ B ligand system protects renal function during experimental renal ischemia-reperfusion in mice. (マウス腎虚血再灌流障害モデルにおける Receptor activator of NF κ B ligand system の腎保護作用)			
掲載雑誌名 Transplant Immunology 第 58 巻 第 2020 号 P.101263 (2020 年 1 月 <input checked="" type="checkbox"/> 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>腎虚血再灌流障害は腎虚血とその後の再灌流によって生じる障害で、特に腎移植においては急性拒絶や腎機能発現遅延、晩期の移植腎機能不全と関連するとされる。虚血による低酸素に起因する障害とその後の再灌流時の免疫細胞の遊走による障害がその主な病態であり、免疫系の制御がその病態制御に重要である。Receptor activator of NFκB ligand (RANKL) は TNF superfamily であり、骨代謝において重要で広く臨床応用されているが、免疫系においてもその作用が注目されている。腎虚血再灌流障害において RANKL の作用に関する報告は未だないのが現状であり、今回我々はマウス腎虚血再灌流障害モデルにおいて RANKL の作用について検討した。結果として RANKL の阻害は腎虚血再灌流障害を増悪させ、逆に RANKL を投与するとその障害の程度が軽減されることが確認された。RANKL を投与することにより腎内の IL-6, TNFα の発現抑制が確認され、過剰な免疫応答が抑制されたことが障害軽減に繋がったと考えられた。その機序として、RANK が再灌流後に遊走してきたマクロファージ上に発現していることから、再灌流後に腎へ遊走してきたマクロファージにおける RANKL-RANK シグナリングがマクロファージの細胞障害性マクロファージへの分極化を阻害し、過度な炎症を抑制するものと考えられた。</p>			