

論文審査の要旨

報告番号	総研第 460 号	学位申請者	関島 光裕
審査委員	主査	小賤 健一郎	学位 (医学・歯学・学術)
	副査	宮田 篤郎	副査 中川 昌之
	副査	田川 義晃	副査 堀内 正久

Hydrogen Sulfide Prevents Renal Ischemia-Reperfusion Injury in CLAWN Miniature Swine

(硫化水素によるクラウン系ミニブタ腎虚血再灌流障害抑制効果)

移植医療における深刻なドナー不足に対し、より条件の厳しい心停止ドナーへの適応拡大が推進されるが、虚血再灌流障害 (Ischemic-reperfusion injury: IRI) による急性臓器不全、あるいは急性・慢性拒絶の発生が増加することが懸念される。近年、有毒ガスとして知られる硫化水素 (Hydrogen sulfide: H₂S) が内因性シグナル伝達物質として様々な生理活性を示すことがこれまでにマウスやラットを用いた研究によって報告されており、さらに H₂S の投与による抗炎症性作用や細胞保護作用などが注目されている。

そこで、学位申請者らは IRI の制御はドナー適応の拡大、あるいは移植後成績の改善という点から重要な対策課題であると考え、前臨床大動物実験としてミニブタを用いた腎 IRI モデルに対し、周術期に H₂S 投与を行うことによって、急性期・慢性期における H₂S 治療の有効性と安全性の評価、また作用機序の解明を目的として本研究を行った。

MHC 確立 CLAWN 系ミニブタ 9 頭を対象に、120 分腎虚血再灌流モデルを作成し、H₂S 非投与群 (Group 1)、H₂S 全身投与群 (Group 2)、H₂S 腎選択的投与群 (Group 3) (各群 3 頭) における血清クレアチニン値、病理学的所見、血清および腎組織中のサイトカイン発現量を経時的に比較・検討を行い、H₂S の IRI 抑制効果について評価を行った。その結果、本研究から以下の知見が明らかにされた。

- 1) 総量 2.2 mg/kg の Na₂S を静脈内投与、あるいは腎選択的投与した Group 2, 3 において、副作用を生じることなく長期経過観察を行い得た。
- 2) H₂S 投与群 (Group 2, 3) において、非投与群 (Group 1) と比較し、血清クレアチニン値の上昇抑制効果、腎組織障害抑制効果、アポトーシスの抑制、尿細管上皮細胞再生の検討から尿細管障害抑制効果を認めた。
- 3) H₂S 腎選択的投与群 (Group 3) において再灌流初期から血清中の炎症性サイトカイン (HMGB1, TNF α , IL-6) の産生抑制効果、腎組織内炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6) の mRNA の発現抑制効果を認めた。
- 4) H₂S 全身投与群 (Group 2) と H₂S 腎選択的投与群 (Group 3) との比較から、腎選択的投与においてより高い IRI 抑制効果を認めた。

CLAWN 系ミニブタの 120 分腎虚血再灌流モデルにおいて IRI に伴う血清学的、病理学的障害を誘導し、H₂S 投与によって、副作用を生じることなく、IRI を抑制することに成功した。その機序については H₂S 投与による血清中、及び組織中のサイトカイン抑制に伴う抗炎症作用に加え、病理学的検討によるアポトーシス抑制作用・尿細管障害抑制作用として確認された。特にその投与効果は腎選択的投与によって、より強い IRI 抑制効果があることが示された。

本研究は H₂S による腎 IRI 抑制効果を前臨床試験として大動物を用いて検討したものであり、その結果、血清クレアチニン値の上昇抑制、病理学的障害抑制を示し、その機序として抗炎症作用・抗アポトーシス作用から細胞保護効果を示す可能性を明らかにした。また、H₂S 投与の安全性、臓器選択的投与の有効性を明らかにすることで、移植腎臓への局所投与、あるいは摘出腎臓への治療介入など、移植医療における臓器不足という世界的な問題の解決に繋がる可能性を示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。