

審査の結果の要旨

氏名 石井 智子

本研究は急性腎障害に伴う急性肺障害 (Acute Kidney Injury-induced Acute Lung Injury: AKI-induced ALI) では肺への好中球浸潤が特徴とされている点に着目し、AKI-induced ALIにおける好中球エラスターゼ (neutrophil elastase: NE) の関与について NE 特異的阻害薬であるシベレスタットナトリウム水和物 (ONO-5046) を用いて検討を試みたもので、下記の結果を得ている。

1. マウス両腎摘 (bilateral nephrectomy: BNx) にて急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) モデルを作成しているが、本モデルでは体重変化率や肺の湿乾重量比 (W/D 比) および肺病理組織所見より明らかな volume overload および肺水腫の関与はないことを示した。
2. 肺病理組織所見における抗好中球抗体 (anti-neutrophil antibody) による免疫染色では BNx+saline 群で BNx 6h, 24h とも好中球浸潤を認め、BNx 後早期である 6h の方がより好中球浸潤が顕著であった。また、好中球浸潤は ONO-5046 の投与より BNx 6h, 24h とも改善を認めた。
3. 血漿 NE 活性は BNx+saline 群において BNx 6h の時点で上昇を認め、ONO-5046 投与によって血漿 NE 活性の有意な低下が認められた。抗 NE 抗体 (anti-NE antibody) による Western blot 解析結果では、BNx 6h と 24h において BNx+saline 群での NE 蛋白発現の増加を認めた。また BNx 6h と 24h とも ONO-5046 投与により NE 蛋白発現が抑制されていた。これらの結果はデンシトメトリー法による解析で有意差を認めた。
4. 肺における血管透過性亢進の指標となる BALF (bronchoalveolar lavage fluid) 蛋白は、BNx 24h で BNx+saline 群では BALF 蛋白の上昇を認め、BNx+ONO-5046 群では低下を認めた。
5. 肺組織における炎症性サイトカイン (IL-6、KC、TNF- α) の関与についての検討を定量的リアルタイム PCR にて行い、これらのサイトカインの mRNA 発現量はいずれも BNx+saline 群で上昇し、BNx+ONO-5046 群では低下していた。サイトカインの発現については BNx 24h に比較し、BNx 6h の方が顕著であった。また、ELISA 法による血漿 KC (keratinocyte-derived chemokine) 測定は BNx 6h

の時点で BNx+saline 群は顕著に上昇し、BNx+ONO-5046 群で低下していた。

6. 本研究における AKI モデルは両腎摘 (BNx) であるため自然経過において死亡は避けられない状態ではあるが、生存期間についての検討を行ったところ、BNx+saline 群と BNx+ONO-5046 群を比較すると BNx+ONO-5046 群の方が死亡までの生存期間に有意な延長がみられた。

以上より本研究は AKI-induced ALI における NE の関与を初めて示したものであり、NE 特異的阻害剤である ONO-5046 は、AKI-induced ALI における病態改善と生命予後延長効果を示すことを明らかにした。本研究は AKI-induced ALI における新たな知見を示したものであり、NE をターゲットとした AKI および AKI-induced ALI の新規治療方法の開発に重要な役割を果たすと考えられるため、学位の授与に値するものと思われる。