

論文名：

Protective Effect of Neutralization of the Extracellular High-Mobility Group Box 1 on Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Miniature Swine.

新潟大学大学院 医歯学総合研究科

氏名 三浦 宏平

背景：本研究は臓器移植における最大の問題である虚血再灌流障害（Ischemia-reperfusion injury：IRI）を根本的に解決する革新的な治療法の確立を目指すものである。すなわち IRI のトリガーとなるサイトカインである High-mobility group box 1 (HMGB1)をモノクローナル抗体の投与によって抑制し、この病態によって起こり得る問題点を根本から克服することを目指している。臓器移植におけるグラフト不足は、近年の移植医療における最大の問題の一つと言える。この問題を克服する上で、より条件の悪いマージナルドナーからの移植は不可避となっているのが現状である。しかしながら、これらのグラフトを使用した場合、正常なグラフトと比較して IRI の発生率が高くなることが知られている。したがって、マージナルドナーからの移植適応の拡大や術後成績の改善には IRI の克服が必須であると考える。HMGB1 は IRI の誘発因子として報告されているが、大動物モデルによって機序解明を目指すものは少ない。そこで、1) ヒト心停止ドナーの温阻血と冷阻血を再現した大動物における高度 IRI モデルの確立、2) IRI 時の抗 HMGB1 抗体による細胞保護効果の評価を目的とし本研究を立案した。

方法：実験は 8~20 kg のクラウンミニブタ 8 頭を使用して行った。全身麻酔下に腹部正中切開で開腹した。左腎動静脈を 120 分間遮断し温阻血を誘導後、冷灌流液による腎臓の灌流、および氷片による 60 分間の局処冷却で冷阻血を誘導した。コントロール群 (n=5) では血管遮断を解除する再灌流のみとし、投薬群 (n=3) では再灌流直前に 1 mg/kg の抗 HMGB1 抗体を投与した。両群ともに再灌流前に右腎を摘出した。再灌流後の腎機能の評価として血中のクレアチニン値の測定および腎生検を施行した。また、再灌流後の炎症反応の評価として炎症性サイトカインである血中 IL-1 β 、IL-6、HMGB1 を測定した。

結果：コントロール群では血中 HMGB1 濃度が IL-1 β 、IL-6 に先立ち再灌流後 30 分で上昇した。クレアチニン値は再灌流後 5 日をピークに上昇し (11.6 \pm 1.6 mg/dL)、14 日目までに正常化した。一方、投薬群では血中クレアチニン値は 9 日目までに正常化し、最大値もコントロール群と比較して有意に低かった (7.4 \pm 0.2 mg/dL)。再灌流後 2 日目の腎生検ではコントロール群で広範な尿細管壊死が確認されたのに対し、投薬群では腎障害は軽度であり、尿細管上皮の再生が顕著であった。

結論：本研究で申請者は、クラウンミニブタによる高度 IRI モデルの確立に成功した。また、IRI 時に HMGB1 が早期放出され、それに追従する形で IL-1 β と IL-6 の活性が上昇することを示した。更に、抗 HMGB1 抗体投与によって IRI による腎機能障害が抑制されることを示した。本研究は周術期の抗 HMGB1 抗体の IRI 抑制効果を実験動物モデルで示した初めての報告であり、今後臨床への応用が期待される。