

|              |  |
|--------------|--|
| Title        | The blocking of CXCR3 and CCR5 suppresses the infiltration of T lymphocytes in rat renal ischemia reperfusion  |
| Author(s)    | 蔦原, 宏一   |
| Citation     | 大阪大学, 2013, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/59769">https://hdl.handle.net/11094/59769</a>  |
| rights       |  |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【117】

|            |  |
|------------|--|
| 氏名         | 鷲原 宏一  |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士 (医学)  |
| 学位記番号      | 第 25943 号  |
| 学位授与年月日    | 平成 25 年 3 月 25 日   |
| 学位授与の要件    | 学位規則第 4 条第 1 項該当<br>医学系研究科外科系臨床医学専攻  |
| 学位論文名      | The blocking of CXCR3 and CCR5 suppresses the infiltration of T lymphocytes in rat renal ischemia reperfusion<br>(ラット腎阻血再灌流障害における CXCR3 および CCR5 阻害による T 細胞浸潤抑制効果) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 野々村 祝夫<br>(副査)<br>教授 澤 芳樹 教授 楽木 宏実  |

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

生体腎移植、脳死下献腎移植に比べ、心停止下献腎移植においては移植後臓器機能障害(Delayed graft function; DGF)の危険性が増加することはよく知られており、DGFは腎移植後の拒絶反応や移植腎の生着率に影響を与える因子の一つである。ドナーとレシピエントのさまざまな因子がDGFを引き起こすが、腎阻血再灌流障害はその重要な因子の一つである。そのため阻血再灌流障害の改善は移植腎のアウトカムの改善につながると考えられる。阻血再灌流障害では阻血による傷害に続き、組織が再灌流されることで、虚血組織内へ炎症細胞が浸潤し、更なる組織障害を引き起こす。これまで好中球、マクロファージ、T細胞、NKT細胞が再灌流障害における重要な因子として同定されてきた。この中で我々はT細胞とNKT細胞に着目した。これらの細胞の組織内への浸潤にはケモカインなどの走化性因子が関わりとされており、このケモカインは傷害された組織や浸潤した細胞より分泌される。1つのケモカイン受容体に対し数種類のケモカインが結合するため、ケモカイン自体の制御は困難とされる。T細胞にはCXCR3とCCR5がNKT細胞にはCXCR3がケモカイン受容体として発現しており、その拮抗薬であるCXCR3/CCR5拮抗薬(TAK-779、以下TAK)を用いて、ラット腎阻血再灌流モデルにおける細胞浸潤抑制効果と阻血再灌流障害の予防効果について検討した。

### 〔方法ならびに成績〕

Sprague - Dawleyラットを用いて、左腎動静脈を45分間阻血、再灌流後に左腎の色調を確認し、右腎を摘除するラット腎阻血再灌流モデルを作成した。以下の3群を作成し検討した: Sham群(腎阻血再灌流は行わず、右腎摘除のみを施行)、コントロール群(腎阻血30分前にPBSを腹腔内投与)、TAK群(腎阻血30分前にTAK-779 10mg/kgを腹腔内投与)。再灌流1、3、6、24時間で左腎を摘出し、ケモカインの発現およびT細胞の浸潤について評価した。また再灌流24時間後に左腎と血液を採取し、腎機能および腎病理組織像についての評価を行った。ケモカインの発現についてはコントロール群においてCXCR3関連ケモカインであるCXCL10とCXCL11の発現が再灌流3時間後、6時間後で有意に上昇し、24時間後に発現低下を認めた。CCR5関連ケモカインについてはコントロール群において再灌流6時間後でCCL3、CCL4が有意差はなかったが発現上昇を認めた。ケモカインの発現上昇を認めた再灌流3時間後の腎組織内にはコントロール群で有意なT細胞の浸潤を認めたが、TAK群において有意に減少を示した。またこの浸潤T細胞の分画についてはCD4陽性T細胞とCD8陽性NKT細胞の増加をコントロール群で認めた。これらはTAK群で減少した。特にCD8陽性NKT細胞数については有意に減少した。この3群間の腎機能については、Sham群に比してコントロール群で有意に上昇した血清クレアチニン値はTAK群において有意な改善を認めた。また腎病理組織像においてもコントロール群で認められた刷子縁の消失、円柱の形成といった尿細管障害はTAK群で改善を認めた。

### 〔総括〕

腎阻血再灌流障害早期より、ケモカインの発現上昇を認め、CD8陽性NKT細胞およびCD4陽性T細胞の腎組織内への浸潤を認めた。TAK投与により腎障害を抑制することができ、ケモカイン受容体阻害は将来有用な予防法としての選択肢となることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

阻血再灌流障害では虚血組織内へT細胞が浸潤し、組織障害を引き起こす。ケモカインとケモカイン受容体はその結合により組織内への細胞浸潤を促す。ケモカイン受容体拮抗薬であるCXCR3/CCR5拮抗薬を用いて、ラット腎阻血再灌流モデルにおける阻血再灌流障害の予防効果について検討した。組織内におけるケモカインの発現はコントロール群においてCXCL10、CXCL11、CCL3、CCL4の発現が再灌流後早期で上昇した。またT細胞は再灌流3時間後にコント

ロール群で有意なT浸潤を認めたが、CXCR3/CCR5拮抗薬群において有意な減少を示した。またこの浸潤T細胞についてはCD4陽性T細胞とCD8陽性NKT細胞の増加をコントロール群で認め、これらはCXCR3/CCR5拮抗薬群で減少した。血清クレアチニン値、腎病理組織像はCXCR3/CCR5拮抗薬群において有意な改善を認め、ケモカイン受容体阻害は腎障害を抑制することができ将来有用な治療としての選択肢となることが示唆された。審査の結果、上記の報告は学位に値するものと認める。