

論文内容の要旨

報告番号		氏名	大野 史郎
Functional regulation of vonWillebrand factor ameliorates acute ischemia-reperfusion kidney injury in mice. (和 訳)フォン・ヴィレブランド因子の機能を制御することで、マウスの急性腎虚血再灌流障害を緩和できる			

論文内容の要旨

フォン・ウィレブランド因子(VWF)は、止血に関わるだけでなく炎症病態にも関与し、血栓形成と炎症の「クロストーク」に於いて機能を果たすタンパクである。その機能は VWF 切断酵素であるADAMTS13によって調節されている。近年のマウスモデルの研究では、心筋梗塞、脳梗塞、虚血性肝障害など種々の虚血再灌流障害においてVWF-ADAMTS13系が病態形成に関与していることが明らかにされており、VWF の機能を適切に制御することで病態を緩和できる可能性が示されている。

急性腎障害(AKI)は、臨床現場で頻繁におこる時に致死的になる病態である。中でも虚血再灌流性腎障害(I/R AKI)は、実臨床でしばしば発生する病態で、AKI の主要な原因の一つである。I/R AKI の病態は複雑でまだ完全に解明されてはいないが、虚血によって惹起された血管内皮細胞障害や過剰な炎症応答が病態に関与し、臓器障害を引き起こすと想定されている。

上記の背景から、VWF が I/R-AKI の病態生理に関与しているという仮説をたて、その検証のために、I/R AKI モデルマウスを作製し、以下の実験を行った。マウスは、自然型(WT)、VWF ノックアウトマウス(K.O)の2系統のマウスを使用した。WT 群、K.O 群に加え、WT にリコンビナント ADAMTS13 の投与した群(WT+rADAMTS13 群)、WT にその機能を阻害する抗VWF 抗体した群(WT+antiVWF-Ab 群)を設定し、計4群で比較した。実験の1週間前に予め各マウスの右腎を摘出し、片腎マウスとした。左腎を30分間虚血状態とし、その後血流再開させ再灌流状態とし、これをI/R AKI モデルマウスと定義した。評価項目は、再灌流から24時間後の、①腎血流、②血清クレアチニン値、③尿細管障害の重症度、④腎への細胞浸潤の程度、とした。WT 群とK.O 群の比較では、K.O 群で腎血流はより高値、血清クレアチニン値は低値であった。尿細管障害、細胞浸潤も K.O 群でより軽度であった。WT+rADAMTS13 群、WT+antiVWF-Ab 群では、ともにWT群と比較して、腎血流、血清クレアチニン値、組織像ともに、その障害の程度は軽快した。

以上の結果から、VWF が I/R AKI の病態に関与していること、および VWF の機能を適切に制御することで、腎の微小な血流環境や血管内皮の機能を改善しうる可能性があることが示唆された。これらの知見は、AKI に対する新たな治療手段の可能性も示すものである。