腎虚血再灌流障害における Xanthine oxidoreductase の2つの働き

芳賀 祥江¹⁾ 大坪 俊夫¹⁾ 土橋 卓也²⁾

目 的

腎臓の虚血再灌流障害は、急性腎不全の主要な原因の一つである。その病態に Xanthine oxidoreductase (XOR) が産生する活性酸素が腎障害を引き起こす一方で、XOR を介した亜硝酸からの NO 産生が組織保護的に働く可能性が報告されている。本研究では、XOR 遺伝子改変マウスを用いて、腎虚血再灌流障害における XOR の役割に関して検討した。

方 法

2か月齢の XOR 遺伝子改変 (XOR+/+, XOR +/-) マウスを用い、全身麻酔下に両側腎動静脈の血流を45分間遮断した後、48時間再灌流した (XOR+/+ IR, XOR +/- IR)。また、各々 Sham 群も作成した (XOR+/+ Sham, XOR +/- Sham)。XOR+/+ マウスに虚血開始20分前に亜硝酸 (40nmol) を腹腔内投与する群 (XOR+/+ Nit) と再灌流直前に XOR 産生阻害薬 (アロプリノール:100mg/kg) を腹腔内投与する群 (XOR+/+ Allo)、計6群を作成した。再灌流48時間後に血液と腎臓組織を採取し、血清 BUN, Cr による腎機能の評価、PAS 染色による組織学的検討、nitrotyrosine や F4/80 などの免疫組織染色、炎症や酸化ストレスに関係する遺伝子発現の変化、腎組織中の XO 活性並びに XDH 活性を検討した。

結 果

腎虚血再灌流により、XOR+/+ マウスは XOR +/- マウスに比べ有意な BUN, Cr の上昇を認めた。アロプリノール投与、亜硝酸投与は腎虚血再灌流による腎障害を XOR +/- マウスと同程度にまで有意に改善した。腎虚血再灌流障害では、TNF- α , MCP-1 の炎症マーカー遺伝子の発現亢進を認めた。Nox2, Nox4 遺伝子の発現には群間に差がなく、eNOS の発現はシャム治療群に比べ虚血再灌流により低下した。XO/XDH 活性は虚血再灌流により有意に増加したが、亜硝酸の影響は認めなかった。組織学的検討では、腎皮髄境界の急性尿細管壊死の所見は、虚血再灌流の4群間で同程度であったが、XOR +/- IR および XOR+/+ Nit, XO+/+ Allo では XOR+/+ IR に比べ、皮質尿細管拡張の所見が軽度で、同部位の nitrotyrosine, F4/80 陽性細胞数も減少していた。

結 論

腎虚血再灌流障害において、XOR は活性酸素産生による腎組織障害を増強する働きと、亜硝酸存在下における一酸化窒素産生による腎保護効果と、2つの働きを持つ可能性が示唆された。

1) 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学
2) 社会医療法人製鉄記念八幡病院

Yoshie Haga, Toshio Ohtsubo
Takuya Tsuchihashi