

Role of mitochondrial DNA in septic AKI via Toll-like receptor 9

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-05-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 辻, 尚子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3014

論文審査の結果の要旨

敗血症は急性腎障害 (AKI) の原因として臨床的に重要であるが、敗血症性 AKI の発症機序は未だ十分解明されていない。敗血症による AKI の代表的モデルである盲腸結紮穿孔 (CLP) マウス腹膜炎モデルでは、グラム陰性桿菌由来の LPS を認識する Toll 様受容体 (TLR) 4 のノックアウト (KO) マウスでは腎障害の程度に変化しないものの、細菌由来の DNA を認識する TLR9KO マウスでは軽減することが報告されている。したがって、敗血症性 AKI では TLR9 を介したシグナルが重要と考えられるが、その詳細な機序などについては不明であった。最近、組織障害などで細胞外に放出されるミトコンドリア DNA (MtDNA) が TLR9 の内因性リガンドであることが報告された。そこで、申請者は、敗血症性 AKI の進展に内因性 MtDNA が関与しているとの仮説を立てて検証を行った。

本研究では、はじめに C57BL/6 wild type (WT) マウスと TLR9KO マウスを用いた CLP モデルにおいて血漿中および腹水中の MtDNA が早期から増加することを定量的 PCR で確認した。WT マウスでは脾細胞のアポトーシスが誘導され、血漿中の各種サイトカインが上昇し、腎機能障害が惹起されたが、TLR9KO マウスではこれらの変化は軽減し、腎機能障害も軽微であった。さらに、WT マウスでは近位尿細管のミトコンドリア酸化ストレスの増加、空胞形成などの形態異常を認め、腎内 ATP 産生の低下もみられたが、TLR9KO マウスではこれらの変化がいずれも軽減していた。次に、MtDNA を多量に含むマウス肝臓由来のミトコンドリア・デブリス (MTD) を投与したところ、WT マウスでは CLP モデルとほぼ同様の脾細胞のアポトーシス、サイトカインの上昇、尿細管障害を伴う腎機能障害を認めたが、TLR9KO マウスではこれらの変化は軽減した。さらに、DNase で処理した MTD を投与した WT マウスでは腎機能障害も含めこれらの変化は軽減した。以上より、本研究によって、敗血症性 AKI においては、早期から血中に放出される細胞由来の MtDNA が TLR9 を介して、腎障害の形成に重要な役割を果たすことがはじめて証明された。以上より、本研究は、敗血症性 AKI の発症機序に関する新たな知見を加えるものであり、審査委員会では申請者のこれらの研究成果を高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 須田 隆文

副査 椎谷 紀彦

副査 土井 松幸