



Nicotinic acetylcholine receptor agonist reduces acute lung injury after renal ischemia-reperfusion injury by acting on splenic macrophages in mice

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-10-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 後藤, 大樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004189

論文審査の結果の要旨

急性腎障害 (Acute Kidney Injury: AKI) に続発する急性肺障害 (Acute Lung Injury: ALI) は AKI 患者の生命予後を悪化させる重要な合併症であり、その病態には炎症性サイトカインの過剰な産生が関与する。一方、最近、副交感神経系による炎症抑制作用が注目されてきており、アセチルコリンが単球・マクロファージに発現するアセチルコリン受容体を介して、炎症性サイトカイン産生を抑制することが示されている。とくに敗血症等の全身性炎症においては、脾臓マクロファージに発現する $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 7$ nAChR) が炎症抑制作用の中心的な役割を果たすことが明らかにされた。そこで申請者は、AKI マウスモデルにおいて、 $\alpha 7$ nAChR 作動薬が脾臓マクロファージの $\alpha 7$ nAChR を介して、ALI を軽減するとの仮説を立て、本研究を実施した。

片側腎摘出術および対側腎虚血再灌流障害によって ALI を続発する AKI マウスモデルを作成し、肺障害は肺組織標本上の好中球浸潤、Evans blue dye を用いた血管透過性、ELISA 法による肺内のサイトカイン/ケモカイン量を用いて、また、全身性の炎症反応は血漿サイトカイン/ケモカイン濃度等で評価した。 $\alpha 7$ nAChR 作動薬として、ニコチンおよび $\alpha 7$ nAChR 選択的作動薬である 3-(2,4 dimethoxy-benzylidene) -anabaseine dihydrochloride (GTS-21) を用いた。ニコチンおよび GTS-21 投与は、本モデルにおける肺への好中球浸潤、血管透過性、肺内 CXCL2 と血漿中 IL-6 を有意に低下させ、肺障害を抑制した。脾臓を摘出したマウスやクロドロン酸リポソーム静脈投与による脾臓マクロファージ除去マウスでは、 $\alpha 7$ nAChR 作動薬の肺障害抑制効果は認められなかった。さらに、クロドロン酸リポソームの気管内投与による肺胞マクロファージ除去モデルでは、 $\alpha 7$ nAChR 作動薬の肺障害抑制効果は影響を受けなかった。以上より、 $\alpha 7$ nAChR 作動薬は脾臓マクロファージに発現する $\alpha 7$ nAChR を介して、AKI に続発する ALI を軽減すると結論づけた。

本研究は、 $\alpha 7$ nAChR 作動薬が AKI 後の ALI を軽減することをはじめて示すとともに、さらにその機序として脾臓マクロファージに発現する $\alpha 7$ nAChR の重要性を見出し、今後、AKI に合併する ALI の治療法の開発につながる意義のある研究として、審査委員会では高く評価した。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 中村 友彦

副査 御室 総一郎