

Arginase 2 is a mediator of ischemia-reperfusion injury in the kidney through regulation of nitrosative stress

原, 雅俊

<https://hdl.handle.net/2324/4474881>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名：原 雅俊

論 文 名：Arginase 2 is a mediator of ischemia–reperfusion injury in the kidney through regulation of nitrosative stress

(アルギナーゼ 2 はニトロ化ストレスを介して腎虚血再灌流障害を誘導する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

虚血再灌流(I/R)傷害は急性腎傷害(AKI)の主な原因の一つである。腎への血液灌流が低下することにより過剰に産生される活性酸素種(ROS)や活性窒素種(RNS)は腎虚血再灌流傷害の病態に重要な役割を果たしている。アルギナーゼ 2(ARG2)は一酸化窒素合成酵素と共通の基質である L-アルギニンを競合して利用し、RNS を調節すると考えられている。そこで、ヒト近位尿細管細胞(HK-2)の低酸素/再酸素化(H/R)モデルおよび腎 I/R 傷害モデルマウスを使用して、腎 I/R 傷害における ARG2 の役割を解析した。ARG2 は主に腎皮質領域の尿細管で発現し、I/R 傷害後に発現が増加した。HK-2 細胞では、ARG2 は細胞質に点状に発現し、H/R 後に発現が増加した。ARG2 をノックダウンした HK-2 細胞では、コントロール siRNA と比較して、H/R 刺激後の ROS および 3-ニトロチロシン(3-NT)の発現が低下した。これらの結果と一致して、Arg2 ノックアウト(KO)マウスでは、野生型と比較して明らかな血圧の変化を伴わず、虚血再灌流による腎機能障害および組織学的な急性尿細管壊死(ATN)スコアが有意に減少した。さらに、3-NT の蓄積と腎尿細管細胞の細胞死は、野生型と比較して Arg2 KO マウスで減弱した。N ω -ヒドロキシ-nor-L-アルギニン(nor-NOHA)によるアルギナーゼの阻害は、Arg2 KO マウスの結果と同様に腎虚血再灌流傷害を軽減した。したがって、ARG2 は I/R による AKI で極めて重要な役割を果たしており、ARG2 特異的阻害剤は将来の腎虚血再灌流傷害の効果的な治療法になる可能性がある。