



Protective Action of D-Ribose against Renal Injury Caused by Ischemia and Reperfusion in Rats with Transient Hyperglycemia

西山, 淳二

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2010-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4960

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004960>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	西山 淳二
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 4960 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 22 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Protective Action of D-Ribose against Renal Injury Caused by Ischemia and Reperfusion in Rats
with Transient Hyperglycemia(D-リボースは一過性高血糖時の腎虚血再灌流障害を軽減する)

審 査 委 員

主 査	教 授	藤澤 正人
	教 授	具 英成
	教 授	平井 みどり

Protective Action of D-Ribose against Renal Injury Caused by Ischemia and Reperfusion in Rats with Transient Hyperglycemia

D-リボースは一過性高血糖時の腎虚血再灌流障害を軽減する

【要旨】高血糖は腎虚血再還流後の好中球の活性化を亢進し、腎障害を増悪させる。5 単糖の一つであるリボースがラット腎の虚血再還流後の好中球の活性化の亢進を抑制し、24 時間後の BUN、Cr 及び組織障害を軽減させた。

【はじめに】腎虚血再灌流 (I/R) 後の腎障害の発症には活性化白血球が関与している。高血糖は ICU 患者の腎障害を増悪し、その原因に炎症が関与している。以前、6 単糖のアロースが腎 I/R 後の好中球の活性化を抑制し、腎障害を改善することを報告した。D-リボースは分子量 150 の 5 単糖で、リボ核酸の構成糖である。今回、D-リボースがラット腎の虚血再還流時の好中球の活性化の亢進を抑制し、腎障害の増悪を軽減できるかどうかを検討した。

【方法】体重 220～280g 前後の雄性ラットを使用し、一過性高血糖はブドウ糖を 3g/kg を腎虚血 30 分前に腹腔内投与で作製し、腎虚血は右腎摘出後、左腎血管を 45 分間クランプして作製した。D-リボースは腎虚血 30 分前に 400mg/kg を静脈内投与した (ribose 群)。対照は生食投与で行った。(CTRL 群)。測定項目は虚血再還流 2 時間後に好中球活性化因子である腎組織中の cytokine-induced neutrophil chemo-attractant (CINC) -1 蛋白、1 2 時間後に好中球の集積を示す腎組織 MPO (myeloperoxidase)、2 4 時間後に血清 BUN、Cr および組織学検討である。

【結果・考察】ブドウ糖投与後の虚血前の血糖値に有意差はなかった。腎 CINC-1 蛋白は再灌流 2 時間で最高値となり、D-リボース群では Control 群に比べて有意に低下した。腎 MPO 活性は再灌流 12 時間で最高値となり、D-リボース群では Control 群に比べて有意に低下した。24 時間後の BUN、Cr、NAG は D-リボース群では Control 群に比べて有意に低下した。組織学的にも D-リボース群では尿細管障害は軽減し、重症度スコアも低値を示した。D-リボースは腎組織 CINC-1 及び MPO を有意に抑制し、2 4 時間後の BUN、Cr および組織障害を軽減させた。D-リボースの CINC-1 抑制効果機序は不明であるが、単糖類の新しい生理活性の発見であり、今後様々な医学への応用の可能性が考えられる。D-リボースには腎臓移植手術や心血管手術後の急性腎不全の予防薬としての可能性が示唆された。

神戸大学大学院医学系研究科麻醉科学専攻

麻醉科学

(指導教員：前川教授)

西山淳二

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第2075号	氏名	西山 淳二
論文題目 Title of Dissertation	Protective Action of D-Ribose against Renal Injury Caused by Ischemia and Reperfusion in Rats with Transient Hyperglycemia D-リボースは一過性高血糖時の腎虚血再灌流障害を軽減する		
審査委員 Examiner	主 査 蔭澤 王人 Chief Examiner 副 査 具 莫 Vice-examiner 副 査 平井 みどり Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

腎の虚血再灌流 (I/R) 後、通常腎機能に障害をきたすことが知られているが、その障害を軽減させる方法を開発することは、臨床において移植や術後管理をするうえで非常に重要な課題である。著者らは、すでに腎 I/R 後の機能障害発症機序のひとつとして活性化白血球が関与しており、6 単糖のアロースが腎 I/R 後の好中球の活性化を抑制し、腎機能障害を改善することを報告している。一方、高血糖も腎機能障害を増悪させることが報告されているが、著者の本研究においては高血糖時における腎 I/R 後の腎機能障害を軽減させるための方策を検討している。D-リボースは分子量 150 の 5 単糖で、リボ核酸の構成糖であるが、本研究では高血糖ラット腎 I/R モデルを作成し、腎機能障害の軽減に D-リボースの投与が有効であるか否かを好中球の活性化、腎機能、ならびに腎の病理組織を検討することによって検証している。

方法としては、体重 220～280g 前後の雄性ラットを使用し、一過性高血糖はブドウ糖を 3g/kg を腎虚血 30 分前に腹腔内投与で作製し、腎虚血は右腎摘出後、左腎血管を 45 分間阻血して腎虚血モデルを作製している。腎虚血 30 分前に静脈内に D-リボース 400mg/kg を投与 (D-リボース群)、対照として生理食塩水を用いている (Control 群)。虚血再灌流 2 時間後に好中球活性化因子である腎組織中の cytokine-induced neutrophil chemo-attractant (CINC) -1 蛋白、12 時間後に好中球の集積を示す腎組織 MPO (myeloperoxidase)、24 時間後に血清 BUN、Cr を測定し、さらに病理組織学的検討も行っている。

再灌流 2 時間後、腎組織中の CINC-1 蛋白は最高値となり、D-ボース群では Control 群に比べて有意に低値を示した。一方、腎 MPO 活性は、再灌流 12 時間で最高値となり、D-リボース群では Control 群に比べて有意に低下していた。24 時間後の血中 BUN、Cr、NAG の検討では、D-リボース群では Control 群に比べて有意に低値を示した。組織学的検討では、D-リボース群における尿細管障害は軽度であり、重症度スコアによる比較検討でも低値を示していた。

以上の結果から D-リボースは腎組織 CINC-1 及び MPO を有意に抑制し、24 後の BUN、Cr および組織障害を軽減させることが示された。しかしながら、本研究では D-リボースの CINC-1 抑制効果機序については検討されておらず今後の検討課題と考えられる。

本研究は、D-リボースの腎における虚血再灌流障害に対する影響について研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった D-リボースの腎機能保護作用について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。