



Inhibitor of NF- κ Bキナーゼサブユニット2 (IKK2) の阻害は、半月体形成性腎炎の発症を抑制するが、進行を増悪させる

Inhibitor of NF κ B Kinase Subunit 2 Blockade Hinders the Initiation but Aggravates the Progression of Crescentic GN.

Gotot J, Piotrowski E, Otte MS, et al

J Am Soc Nephrol. 2015 Nov 16 : pii: ASN.2015060699. [Epub ahead of print]

ABSTRACT

1. 背景

NF- κ Bは炎症反応に深く関与するため、炎症性疾患の治療にNF- κ B抑制薬が用いられてきた。inhibitor of NF- κ Bサブユニット2 (IKK2)はNF- κ B経路を活性化し、樹状細胞の副刺激分子の発現を促すことにより、CD4陽性T細胞を活性化させる。IKK2を抑制するとT細胞は活性化されないため、IKK2阻害薬の抗炎症作用が期待され、関節炎や肺疾患に対しての臨床応用が検討されている。一方、IKK2欠損ケラチノサイトや肝細胞などの非免疫細胞によって皮膚や肝臓での炎症の発現を生じることや、樹状細胞において選択的にIKK2を欠損させると、流入領域リンパ節への移行やforkhead/winged helix box P3 (FoxP3) 転写因子を介して、自己免疫応答を抑制するregulatory (制御性) T細胞への分化が抑制されることが報告された。

NF- κ Bの活性化は、半月体形成性腎炎のヒトおよび動物実験モデルでも認められる。passive nephrotoxic nephritis (pNTN)は急速進行性半月体形成性腎炎モデルとして確立されており、本研究ではIKK2阻害薬KINK-1がpNTNおよびaccelerated nephrotoxic nephritis (aNTN)を改善するか否かを検討した。

2. 方法

(1) 動物モデル作成

pNTN: C57/BL6マウスに、マウス糸球体基底膜

に対するヒツジ抗血清 (NTS) 2.5mg/kgを腹腔内に投与する (day 0)。10日後 (day 10) に検体を採取した。

aNTN: Freund不完全アジュバントとともにヒツジIgGを皮下注射 (day -5) し、5日後 (day 0) にヒツジ2.0mg/kgのマウス糸球体基底膜に対するヒツジ抗血清を腹腔内に投与した。pNTNと同様、day 10に検体を採取した。

制御性T細胞枯渇マウスにおけるaNTN: ジフテリアトキシンによる誘導で制御性T細胞を枯渇させることができるマウス (DEREGマウス) に対し、aNTNプロトコルのday 1, 0, 2にジフテリアトキシンを投与し、制御性T細胞を枯渇させた。

(2) KINK-1の投与

●実験1 (KINK-1の予防的投与に対するpNTNへの効果を検討する)

pNTNの抗血清投与日をday 0とし、KINK-1をday 1, 3, 5, 7, 9に投与した。

●実験2 (臨床に則した、発症後の半月体形成性腎炎の治療効果を検討する)

pNTNのday 4, 6, 8にKINK-1を投与した。

●実験3 (KINK-1のaNTNに対する効果を検討する)

C57BL/6マウスおよびDEREGマウスに対し、aNTNプロトコルのday 5にヒツジIgGを皮下免疫した後、抗血清投与前日 (day 1), day 3, 5, 7, 9にKINK-1を投与した。