

氏名	戸田 雄一郎
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4184 号
学位授与の日付	平成19年6月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	A neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, ameliorates lung injury after hemorrhagic shock in rats (好中球エラスターゼ阻害薬, シベレスタットはラット出血性ショック後の肺傷害を改善する)
論文審査委員	教授 氏家 良人 教授 伊達 洋至 准教授 木浦 勝行

#### 学位論文内容の要旨

出血性ショック後の蘇生(HSR)により肺への好中球の集積を引き起こし、これが急性肺傷害(ALI)へと発展する。好中球エラスターゼ(NE)はALIの病態において重要な役割を果たしている。本研究はNE阻害薬のシベレスタットがHSRによるALIを改善するかを検討したものである。ラットを用いて平均動脈圧が $30 \pm 5$  mmHgとなるよう脱血により出血性ショックとし、1時間後に返血により蘇生した。蘇生開始時に10mg/kgのシベレスタットを静注し、続いて10mg/kg/hrで1時間持続投与をHSRラットに行った。肺の組織、肺wet/dry比、ミエロペルオキシダーゼ(MPO)活性、TNF- $\alpha$ 及びiNOSの遺伝子発現、NF- $\kappa$ BのDNA結合活性、そして接着因子であるICAM-1の免疫組織によって障害の程度を評価した。HSRにより好中球の集積を伴う肺浮腫を認め、上記指標の増強を来たし肺傷害を呈した。これに対してシベレスタット投与ではHSRによる肺傷害は著明に改善した。この結果より、シベレスタットは直接のNE抑制効果に加えて、少なくとも部分的には炎症の信号伝達を抑制することにより、HSRによる肺傷害を改善することが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、出血性ショック後の肺傷害に対するシベレスタットの有効性をラットの実験モデルで検討した研究である。

実験では、ラットに脱血して30 mmHgの平均動脈圧となるような出血性ショックを作成、60分間維持。その過程でシベレスタット10mg/kg投与群、生食投与群、sham手術群の3群に分け、12時間後の肺の組織標本、肺水分量、肺のmyeloperoxidase(MPO)活性を検討し、シベレスタット群では肺傷害を抑制することを認めた。この機序を究明すべく、TNF- $\alpha$  mRNA、iNOS mRNA、ICAM-1、NF- $\kappa$ Bを測定し、シベレスタットが抗炎症作用を有していることを示唆し、それが、TLR4活性を低下させていることを推察した。

本研究は、臨床で使用されているシベレスタットが出血性ショック後のARDS発生の予防に有効であることを示唆し、また機序にも迫った臨床的に意義のある論文である。

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。