

氏名	有森豊
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4485 号
学位授与の日付	平成24年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Role of heme oxygenase-1 in protection of the kidney after hemorrhagic shock  
(出血性ショック後におけるヘムオキシゲナーゼ1の腎保護効果)

論文審査委員 教授 氏家良人 教授 公文裕巳 准教授 和田淳

#### 学位論文内容の要旨

出血性ショック蘇生 (Hemorrhagic shock followed by resuscitation:HSR) では蘇生に成功しても全身の炎症反応の結果、多臓器不全を引き起こす。腎臓も HSR の標的臓器の一つである。ヘム代謝の律速酵素であるヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1) は酸化ストレスによって誘導され、細胞保護的に機能する。今回、私たちは腎で誘導された HO-1 の機能的意義を HO 選択的拮抗剤であるスズメソポルフィリン (SnMP) を用いて検討した。HSR モデルに SnMP を投与すると HO 活性は抑制された。コントロールと比較し SnMP を投与した HSR モデルでは TNF- $\alpha$  mRNA、iNOS mRNA の発現は増強され、Bcl-2 mRNA の発現は抑制された。蛍光免疫染色法では HO-1 が誘導された尿細管上皮細胞ではアポトーシスが観察されず、HO-1 が誘導されていない部位でのみアポトーシスは観察された。以上より HO 活性を抑制すると炎症・アポトーシスが増悪したと考えられる。ラット HSR モデルにおいて、機能的 HO-1 蛋白質が誘導され腎保護的に作用したことが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、従来から研究者が所属する教室の一連の研究であるラット出血性ショック蘇生 (HSR) モデルにおいて誘導されるヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1) の細胞保護機能を検討したものである。今回は、腎機能に関して検討している。本研究では、HO-1 選択的拮抗剤であるスズメソポルフィリン (SnMP) を用いている。HSR に生理食塩水を投与した群に比較して SnMP を前処理した群は、

- 1) 腎において HO-1 活性が低下し、TNF- $\alpha$  mRNA、iNOS mRNA の誘導が増加し、また、抗アポトーシス遺伝子である Bcl-2 mRNA の発現は抑制された。
- 2) 蛍光免疫染色法で、尿細管上皮細胞の HO-1 が減少し、アポトーシスが増悪した。

以上から、本研究ではラット HSR モデルにおいて機能的 HO-1 タンパク質が誘導され、腎保護的に機能していることが示唆された。この研究は、今後、侵襲時の生体の臓器保護反応の解明、また、治療薬の開発に有用である研究と考えられる。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。