

氏 名	盧 藝夫
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 6911 号
学位授与の日付	2023 年 9 月 25 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	Dexmedetomidine improves acute lung injury by activating autophagy in a rat hemorrhagic shock and resuscitation model (デクスメデトミジンはラットの出血性ショックおよび蘇生モデルでオートファジーを活性化し、急性肺傷害を改善する)
論文審査委員	教授 中尾篤典 教授 豊岡伸一 准教授 内藤宏道

学位論文内容の要旨

Dexmedetomidine (DEX) can reduce lung injury in a hemorrhagic shock (HS) resuscitation (HSR) model in rats by inhibiting inflammation. Here, we aimed to investigate if these effects of DEX are due to autophagy activation. Therefore, we established HSR rat models and divided them into four groups. HS was induced using a blood draw. The rats were then resuscitated by reinjecting the drawn blood and saline. The rats were sacrificed 24 h after resuscitation. Lung tissues were harvested for histopathological examination, determination of wet/dry lung weight ratio, and detection of the levels of autophagy-related marker proteins LC3, P62, Beclin-1, and the ATG12-ATG5 conjugate. The morphological findings of hematoxylin and eosin staining in lung tissues and the pulmonary wet/dry weight ratio showed that lung injury improved in HSR + DEX rats. However, chloroquine (CQ), an autophagy inhibitor, abolished this effect. Detecting the concentration of autophagy-related proteins showed that DEX administration increased LC3, ATG12-ATG5, and Beclin-1 expression and decreased P62 expression. The expression levels of these proteins were similar to those in the HSR group after CQ + DEX administration. In summary, DEX induced autophagic activation in an HSR model. These findings suggest that DEX administration partially ameliorates HSR-induced lung injury via autophagic activation.

論文審査結果の要旨

盧らは、デクスメデトミジンが抗炎症作用を発揮して出血性ショックモデル後急性肺傷害を軽減するメカニズムとして、オートファジーが関与していることをラットモデルで示した。デクスメデトミジンは、障害を受けた肺において、オートファジー関連マーカーである LC3, Beclin-1, ATG12-ATG5 複合体の発現を増加させ、一方 P62 発現を減少させたことから、オートファジーに深く関係することが示され、オートファジーを阻害するクロロキンを使用することで、デクスメデトミジンの効果は失われたことから、メカニズムの解析も明確に行われている。申請者は、ラット出血性ショックモデルの習得からサンプル分析に至るまですべて自ら立ち上げており、発表からはその過程で試行錯誤していなければ習得できないであろう深い理解と考察が垣間見えた。審査員からは、デクスメデトミジンの量やその臨床効果についての質問があり、適切に回答した。

本研究はデクスメデトミジンのもつ抗炎症作用のメカニズムを明らかにした点で新規性が高く、優れた研究である。審査員の質問に申請者は適切に回答し、深い考察のもとこの領域の文献や最近の知見に至るまで広範囲に網羅した知識を有していることが伝わった。デクスメデトミジンは実際臨床の現場で頻用される鎮静薬であるが、既存薬の新しい薬効をみつけ実用化を目指す Drug-repositioning の観点からも、高額な開発費や臨床応用までの時間を節約することが可能になる。本研究は、集中治療領域において貴重な知見を示しており、臨床医学の進歩において疑いなく多大な貢献をした。申請者は、本成果を踏まえ、今後も研究を継続していきたい、との意気込みを述べ、研究者としての将来性も期待できる。

以上より、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。