

氏 名	前 島 亨 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	博甲第 3001 号
学位授与の日付	平成17年6月30日
学位授与の要件	医歯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	Prevention of hemorrhagic shock-induced lung injury by heme arginate treatment in rats (出血性ショックによる肺傷害に対するヘムアージネート投与 の保護効果)
論文審査委員	教授 氏家良人 教授 谷本光音 助教授 森 秀治

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

本研究では、ラット出血性ショック蘇生(HSR)モデルにおいて、肺、肝、腎の組織傷害とヘムオキシゲナーゼ1 (HO-1)の発現を検討した。また HO-1 の強力な誘導剤であるヘムアージネート(HA)投与が、HSR による肺傷害に対して及ぼす効果を検討した。肝、腎では HSR により HO-1 の発現は有意に増加したが肺ではほとんど誘導されなかった。それに対して組織傷害や tumor necrosis factor- $\alpha$  mRNA の発現は肝、腎に比べて肺に顕著であった。HA 前投与は肺胞上皮細胞に有意に HO-1 を誘導し、HSR 後の肺傷害を軽減した。一方、HO-1 の特異的阻害剤によりその保護効果は消失した。これらの知見より HO-1 が高発現している臓器は低発現している臓器よりも HSR 後の酸化的組織傷害から保護されていることが示唆された。また HA 前投与は、HO-1 の誘導を介して HSR 後の肺傷害を有意に軽減することが示された。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、ラット出血性ショック蘇生 (HSR) モデルにおいて、heat shock protein32 として知られているヘムオキシゲナーゼ1 (HO-1) とその誘導剤であるヘムアージネート (HA) の組織傷害に対する影響を検討したものである。

本研究はいくつかの現象を組み上げることによって、HSR により惹起される肺傷害は HO-1 が肺で発現されないことと関連があることを推察し、HA が HO-1 を肺胞上皮に誘導し、組織傷害を減少させることを示した。本研究は HA で誘導された HO-1 が如何なる機序で TNF- $\alpha$  mRNA、iNOSmRNA の発現を減少しているのか不明な部分も多い。しかしながら、本研究は臨床で使用されている HA が ARDS など肺傷害を予防する可能性を示唆した研究であり、これまで全く効果が認められていない ARDS の薬剤療法の研究に大きな足跡とな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。