

氏名 井 上 一 由
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 3469 号
学位授与の日付 平成19年9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 Protective role of heme oxygenase-1 in the intestinal tissue injury in hemorrhagic shock in rats
(ラット出血性ショックモデルにおける消化管傷害に対するヘムオキシゲナーゼ-1の保護効果)

論文審査委員 教授 松川 昭博 教授 氏家 良人 准教授 坂口 孝作

学位論文内容の要旨

本研究では、ラット出血性ショック(HS)・蘇生モデルにおいて、消化管4部位(十二指腸、空腸、回腸、結腸)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。十二指腸、空腸、結腸ではHSによりHO-1の発現は有意に増加したが回腸ではほとんど誘導されなかった。それに対して炎症性サイトカインやアポトーシスは十二指腸、空腸、結腸に比べて回腸に顕著であった。一方、HO-1の特異的阻害剤の投与は十二指腸、空腸、結腸の傷害・炎症を悪化させた。これらの知見より、HO-1はHS後の消化管において部位特異的に誘導され、腸管細胞を保護し、生体防御的に機能していると考えられた。

論文審査結果の要旨

出血性ショックは全身性炎症反応から酸化ストレスを誘発することにより細胞を傷害し、多臓器不全を引き起こす。一方、ヘムの分解系酵素であるヘムオキシゲナーゼ(HO-1)は、酸化ストレスやサイトカインなどによって誘導され細胞保護的に働くストレス蛋白である。本研究は、ラット出血性ショック・蘇生モデルにおける消化管4部位(十二指腸、空腸、回腸、結腸)の組織傷害とヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)の役割について検討した。興味深いことに、出血性ショックにより十二指腸、空腸、結腸ではHO-1の発現は有意に増加したが、回腸ではほとんど誘導されなかった。他方、炎症性サイトカイン(TNF α)産生、iNOS発現や腸上皮アポトーシスは回腸で有意に顕著であった。抗アポトーシスに働くBcl-2の発現は、回腸で有意に低かった。HO-1の特異的阻害剤により、十二指腸、空腸、回腸での出血性ショックに伴うサイトカイン産生、iNOS発現、アポトーシスはいずれも増強した。以上から、出血性ショックによりHO-1は腸管部位特異的に誘導され、抗炎症作用、抗アポトーシス作用により腸管傷害の軽減に働くことを示した。

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。