

氏名	坂本 里沙
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 7545 号
学位授与の日付	2026年3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	Protective impact of landiolol against acute lung injury following hemorrhagic shock and resuscitation in rats (ラット出血性ショック蘇生後急性肺傷害に対するランジオロールの肺保護効果)
論文審査委員	教授 豊岡伸一 教授 中尾篤典 准教授 内藤宏道

#### 学位論文内容の要旨

出血性ショック後蘇生 (hemorrhagic shock and resuscitation : HSR) は肺の炎症を誘発し、急性肺傷害 (acute lung injury : ALI) を引き起こす。β<sub>1</sub>受容体の遮断は抗炎症・抗アポトーシス作用を介して臓器保護をもたらすことが知られている。さらに、β<sub>1</sub>受容体遮断下でもβ<sub>2</sub>受容体経路は保持され、AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) 経路を活性化する可能性がある。本研究では、β<sub>1</sub>遮断薬ランジオロールが HSR-ALI モデルにおいて炎症およびアポトーシスを抑制し、肺保護効果を示すかを検討した。雄性 SD ラットを出血により平均動脈圧 30 mmHg を 1 時間維持した後、返血により血圧を回復させ、蘇生後にランジオロールまたは生理食塩水を持続投与した。肺組織を用い、組織学的評価、好中球数、湿乾重量比、TNF-α・iNOS mRNA、TUNEL 陽性細胞、cleaved caspase-3 および pAMPK α 発現を解析した。HSR/ランジオロール群では生理食塩水群に比べ、肺傷害スコアは低下傾向を示し、炎症およびアポトーシスマーカーは有意に減少した。pAMPK α 発現は上昇した。本研究は、ランジオロールが HSR-ALI において肺傷害を軽減し、その作用に AMPK 経路が関与する可能性を示した。

#### 論文審査結果の要旨

出血性ショック後蘇生 (HSR) は肺の炎症を誘発し、急性肺傷害 (ALI) を引き起こすが、β<sub>1</sub>受容体の遮断は抗炎症・抗アポトーシス作用を介して臓器保護をもたらすことが知られている。さらに、β<sub>1</sub>受容体遮断下でもβ<sub>2</sub>受容体経路は保持されており、AMPK 経路を活性化する可能性がある。

本研究では、選択的β<sub>1</sub>遮断薬であるランジオロールを用い、ラット HSR-ALI モデルにおける肺保護効果とその機序を検討した。実験では、出血性ショック後の蘇生期にランジオロールを持続投与し、肺組織の組織学的評価に加え、炎症性サイトカインの mRNA 発現、アポトーシス解析、および pAMPKα の発現解析を行った。その結果、ランジオロール投与群では、対照群と比較して肺傷害スコアの改善傾向、炎症およびアポトーシスマーカーの有意な減少、ならびに pAMPKα 発現の上昇が確認された。

審査委員からは、アポトーシスを起こしている細胞の種類、AMPK 経路の下流分子の挙動、pAMPK の活性化機序について質問がなされた。一方、これらの質問に対しては、明確な回答は得られなかったものの、今後の課題として認識され、その解析手法についても申請者の理解を得た。

本研究は、ランジオロールが HSR に伴う急性肺傷害を軽減することを明示し、その作用機序に AMPK 経路が関与している可能性を示したもので、集中治療領域における新たな治療戦略の基盤となる重要な知見を得た価値ある業績であると認める。

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。