

氏名	熊田 雄太
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 6011 号
学位授与の日付	令和元年6月30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	Therapeutic effect of carbon monoxide-releasing molecule-3 on acute lung injury after hemorrhagic shock and resuscitation (出血性ショック蘇生後肺傷害におけるCORM-3の治療効果)
論文審査委員	教授 中尾篤典 教授 木浦勝行 教授 大藤剛宏

学位論文内容の要旨

出血性ショック蘇生後に炎症反応が惹起され、肺傷害が起きることが知られている。Carbon monoxide-releasing molecule-3(CORM-3)は、一酸化炭素を遊離して臓器保護的に働くことが報告されている。我々はラット出血性ショック蘇生後肺傷害モデルで CORM-3 投与の効果を検討した。

ラット大腿静脈から脱血して出血性ショックにした後蘇生し、試薬を投与した。肺組織学的所見や wet/dry 比、気管支肺胞洗浄液中蛋白濃度は、HSR 後に有意な悪化を認めたが、CORM-3 投与で改善した。CORM-3 は、炎症性サイトカインや Caspase-3 の発現、TUNEL 染色陽性細胞数を抑制し、IL-10 の発現を増加させて、抗炎症、抗アポトーシス的に働いていた。薬剤による血行動態や酸素化への有害作用は認めなかった。ラット出血性ショック後肺傷害モデルで、CORM-3 投与は抗炎症、抗アポトーシス作用を介して肺傷害を軽減し、明らかな有害事象を及ぼさなかった。用は認めなかった。ラット出血性ショック後肺傷害モデルで、CORM-3 投与は抗炎症、抗アポトーシス作用を介して肺傷害を軽減し、明らかな有害事象を及ぼさなかった。

論文審査結果の要旨

出血性ショック蘇生後 (HSR) に炎症反応が惹起されて肺障害をきたすことが知られているが、この肺障害に対する有効な薬物療法は未だない。一酸化炭素 (CO) は生体内で遊離ヘムの分解産物としてシグナル伝達に働いており、侵襲時に細胞保護的に働く。CORM (CO-releasing molecule)-3 は、生体に投与後、組織内で CO を遊離して細胞保護効果を示すことが過去に *In vitro* で示されており、本研究ではラット HSR 後肺障害モデルを用いてその効果を検討した。HSR 後は組織学的に肺に炎症細胞浸潤を認め、炎症性サイトカインの増加がみられたが、CORM-3 の投与によって有意に軽減した。CORM-3 は、抗炎症作用をもつサイトカインである IL-10 の発現を増加させ、メカニズムのひとつであることが推測された。

本研究は、ラット HSR 後肺障害モデルにおいて、蘇生後早期の CORM-3 投与が抗炎症作用、抗アポトーシス作用を介して肺障害を軽減することを示した。また、出血性ショック急性期の CORM-3 投与は、酸素化や血行動態に影響せず安全に投与できることも併せて示した。これらの知見は、予後不良である HSR 後肺障害の薬物治療において、新しい可能性を期待するものであり、集中治療医学において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。