




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第 463 号	氏 名	河 野 洋 平
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	宮崎英士 
		副査氏名	大橋京一 
		副査氏名	原政英 
研究題目：A newly synthetic vitamin E derivative, E-Ant-S-GS, attenuates lung injury caused by cecal ligation and puncture-induced sepsis in rats (ラット腹膜炎性敗血症モデルにおける新規ビタミンE誘導体 E-Ant-G-GS の肺障害軽減効果の検討)			
論文掲載雑誌名：Surgery			
論文要旨： 本研究は、ビタミンE、グルタチオン、および5ハイドロキシアントラニル酸で構成された新規ビタミンE誘導 E-Ant-G-GS が、安定した抗酸化作用をもって敗血症性急性肺障害に対して有効性を示すか否かを検討したものである。 方法としては、雄性 Wister ラットに対し、盲腸結索穿孔手技 (CLP) にて腹膜炎性敗血症モデルを作成した。① Sham 手術群 (n=8)、② CLP 群 (n=8)、③ CLP+E-Ant-S-GS 群 {術直後に E-Ant-S-GS を皮下投与 (10mg/kg) および経静脈投与 (10mg/kg)} の3群において、以下の検討を行った。(1) 継時的な (術後 3,6,12 時間目) 血清 IL-6 の測定 (ELISA 法)、(2) 術後 12 時間後の肺障害の組織学的評価 (うっ血、浮腫、炎症細胞浸潤、出血の所見を5段階のスコアリングにて評価、(3) 肺組織中 myeloperoxidase (MPO) の測定 (ELISA 法)、(4) 肺組織の protease-activated receptor 1 (PAR1)、および High mobility group box 1 (HMGB1) 発現の検討 (Western blotting 法)。 結果：血清 IL-6 は Sham 手術群と比較して CLP 群で有意に上昇した。CLP 群と比較すると、CLP+E-Ant-S-GS 群は有意に低値を示した。肺の組織学的評価では、CLP 群で肺組織の著明なうっ血、間質浮腫、白血球浸潤、出血が観察されたが、CLP+E-Ant-S-GS 群ではこれらが有意に軽減した。肺組織中 MPO は Sham 手術群と比較し、CLP 群で有意に上昇し、CLP+E-Ant-S-GS 群では Sham 手術群と同程度まで低下した。肺組織中の PAR1 および HMGB1 の発現はいずれも Sham 手術群と比較し、CLP 群で増強し、CLP+E-Ant-S-GS 群で Sham 手術群と同程度まで低下した。 結論：ラット腹膜炎性敗血症モデルにおいて、新規ビタミン E 誘導体 E-Ant-S-GS は PAR1 および HMGB1 の発現を抑制し、肺障害軽減効果を示した。 本研究は、抗酸化作用を有する新規ビタミン E 誘導体 E-Ant-S-GS を腹膜炎の発症早期に単回投与することで、肺障害の軽減効果が得られたことを示した報告であり、新規ビタミン誘導体の臨床応用への可能性を示唆する意義ある研究と考えられるため、審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。			

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 河野 洋平

## 論 文 題 目

Newly synthetic Vitamin E derivative, E-Ant-S-GS, attenuates lung injury caused by  
cecal ligation and puncture-induced sepsis in rats

(ラット腹膜炎性敗血症モデルにおける新規ビタミンE誘導体 E-Ant-S-GS の  
肺障害軽減効果の検討)

## 要 旨

[背景] 消化管穿孔に起因する腹膜炎性敗血症においては、サイトカインの活性化と、引き続いて起こる肺障害などの多臓器障害が病態進行の中心的な役割を担っており、これらをコントロールすることが敗血症治療の重要課題である。一方、ビタミンEは抗炎症作用を有し、敗血症性急性肺障害に対する有効性が報告されているが、新規開発されたビタミンE誘導体 E-Ant-S-GS は、それぞれ抗酸化作用を有するビタミンE、グルタチオン、5ハイドロキシアントラニル酸で構成され、安定した抗酸化作用を有し、急性肺障害に対するさらなる治療効果が期待される。またビタミンEと異なり水溶性であるため、腹膜炎などの経口投与不可能な状態でも経静脈投与が可能である。今回、われわれは腹膜炎性敗血症モデルにおいて E-Ant-S-GS の肺障害軽減効果を検討した。

[方法] 雄性 Wister ラットに対し、盲腸結紮穿孔手技 (CLP) にて腹膜炎性敗血症モデル

を作成した。①Sham手術群(n=8)、②CLP群(n=8)、③CLP+E-Ant-S-GS群(n=8、E-Ant-S-GS術直後皮下投与10mg/kg+経静脈投与10mg/kg)の3群において、経時的な採血(術後3、6、12時間目)と、術後12時間目の犠死、肺の摘出を行い、以下の検討を行った。(1)ELISA法による血清中サイトカインinterleukin-6(IL-6)の測定、(2)肺障害の組織学的評価(うっ血、浮腫、炎症細胞浸潤、出血の所見を5段階のスコアリングにて評価)、(3)ELISA法による肺組織中Myeloperoxidase(MPO)量測定、(4)Western blotting法による肺組織のProtease-Activated Receptor 1(PAR1)およびHigh mobility group box 1(HMGB1)発現の検討。

[結果] 血清IL-6値はSham手術群で変化はなく、CLP群で有意に上昇した。CLP群と比較しCLP+E-Ant-S-GS群は有意に低値を示した( $p<0.05$ )。肺の組織学的評価では、Sham手術群で特別な変化はなく、CLP群では肺組織の著明なうっ血、間質浮腫、白血球浸潤、出血などの炎症所見が観察され、CLP+E-Ant-S-GS群ではこれらが軽減された( $p<0.01$ )。肺組織中MPOはSham手術群と比較し、CLP群で有意に上昇し( $p<0.01$ )、CLP+E-Ant-S-GS群はSham手術群と同程度まで低下した( $p<0.01$ )。肺組織中のPAR1およびHMGB1の発現はいずれもSham手術群と比較し、CLP群で増強し( $p<0.01$ )、CLP+E-Ant-S-GS群でSham手術群と同程度まで低下した( $p<0.01$ )。

[考察] 敗血症では核内蛋白であるHMGB1はマクロファージや壊死細胞から放出され、サイトカインmediatorとして働く。また、トロンビンに対する受容体PAR1は血管拡張や好中球浸潤を惹起し、炎症の進行に関与することが知られている。E-Ant-S-GSは敗血症モデルにおいて肺組織中のHMGB1やPAR1の発現を抑制することで、炎症を抑制し肺障害を軽減したと考える。

[結論] ラット腹膜炎性敗血症モデルにおいて新規ビタミンE誘導体E-Ant-S-GSはPAR1およびHMGB1の抑制を介した肺障害軽減効果を示した。