

|         |                                     |
|---------|-------------------------------------|
| 氏名      | 金川文俊                                |
| 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 4685 号                          |
| 学位授与の日付 | 平成25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<br>(学位規則第4条第1項該当) |

|        |   |
|--------|---|
| 学位論文題目 | Protective Effect of Carbon Monoxide Inhalation on Lung Injury After Hemorrhagic Shock/Resuscitation in Rats<br>(ラット出血性ショックモデルにおける急性肺障害に対するCO吸入の保護効果) |
|--------|---|

|        |                          |
|--------|--------------------------|
| 論文審査委員 | 教授 氏家良人 教授 木浦勝行 准教授 北村佳久 |
|--------|--------------------------|

#### 学位論文内容の要旨

出血性ショック・蘇生 (HSR) は肺に炎症を引き起こし、急性肺障害を来す。一酸化炭素 (CO) は、ヘムの分解産物によるものであるが、細胞保護及び抗炎症効果を有すると言われている。今回我々は、ラット出血性ショックモデルにおける肺障害に対する低濃度CO吸入の保護効果について検討した。HSRモデルとしては、ラットを脱血により平均血圧30mmHgで60分間維持した後、返血により蘇生を行い、room airで維持したものと、蘇生前1時間蘇生後3時間CO濃度250ppmの吸入を施したものととした。その結果、HSRは肺においてNF- $\kappa$ B, AP-1のDNA結合活性の増強を引き起こし、TNF- $\alpha$ , iNOS, IL-10の肺での遺伝子発現の増加を来した。HSRは、MPO活性及び肺wet/dry ratioの増加、ならびにうっ血、浮腫、細胞浸潤、出血等の著明な組織学的変化も来した。対照的に、CO吸入により、組織学的変化の減少、炎症性メディエーターの増加の抑制、NF- $\kappa$ B, AP-1のDNA結合活性の減少を認め、これらの炎症性変化は著しく改善した。興味深いことに、COの肺障害に対する保護効果にはIL-10 mRNA発現の増加亢進が関与していた。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、従来から研究者が所属する教室で取り組まれているラット出血性ショック蘇生 (HSR) モデルにおける CO の組織損傷軽減効果の一連の研究である。

HSR の前後で CO(250ppm)吸入をさせ、肺傷害が軽減することを証明し、その機序として抗炎症サイトカイン IL-10 の増加があることから、これらの関与を示唆している。

本研究はラット HSR モデルにおいて低濃度 CO 吸入が、侵襲時の生体の臓器保護反応の解明、また、治療薬の開発に有用であ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。