

氏名	齋藤 有希 恵
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 5206 号
学位授与の日付	平成 27 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Inhibitory Effects of Edaravone, a Free Radical Scavenger, on Cytokine-induced Hyperpermeability of Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cells: A Comparison with Dexamethasone and Nitric Oxide Synthase Inhibitor (ヒト肺微小血管内皮細胞における、フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンの、サイトカイン刺激による血管透過性亢進に対する抑制効果：デキサメサゾン及び一酸化窒素合成酵素阻害剤との比較)
--------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

論文審査委員	教授 西堀正洋 教授 森松博史 教授 木浦勝行
--------	-------------------------

#### 学位論文内容の要旨

肺血管透過性の亢進は急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の進展に関与するが、微小血管の透過性を制御する治療法は確立されていない。我々はヒト肺微小血管内皮細胞を用い、サイトカイン刺激下におけるエダラボン、デキサメサゾン、一酸化窒素合成酵素阻害剤 (L-NMMA) の透過性に及ぼす影響を調べた。透過性の評価には Boyden Chamber を用いた。また、adherence junction、tight junction の構成分子への影響について real-time PCR、免疫蛍光抗体法で検討した。TNF- $\alpha$ +IL-1 $\beta$ により肺血管透過性は亢進した。エダラボン、デキサメサゾン、L-NMMA の前投与により透過性亢進は同程度に抑制された。エダラボン、デキサメサゾン、L-NMMA により adherence junction の主要な構成成分である VE-cadherin が保持された。また、エダラボン、デキサメサゾンにおいては tight junction を構成する ZO-1 の強化作用が示唆された。エダラボンはデキサメサゾンと同等の肺血管透過性抑制効果を示し、その機序の一部は VE-cadherin の増強作用によることが示された。ARDS の治療戦略を強化する上で役立つ可能性が考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、重症インフルエンザ肺炎時に認められる急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の病態解析と治療法開発の一環として企図されたものであり、肺炎症時に認められる肺血管透過性亢進の制御法についての研究である。研究には正常ヒト肺微小血管内皮細胞 (PMVEC) 培養系が用いられた。血管透過性亢進の刺激として TNF- $\alpha$  と IL-1 $\beta$  のコンビネーションが用いられ、血管保護薬候補として、エダラボン (100  $\mu$ M) とデキサメサゾン (100  $\mu$ M)、L-NMMA (1 mM) が比較された。その結果、エダラボンとデキサメサゾンには、adherence junction を強化する効果が認められ、両薬物により血管透過性の亢進が有意に抑制された。また、エダラボンとデキサメサゾンは ZO-1 のタンパク発現と mRNA 発現をともに増強し、tight junction を強化する可能性が示唆された。本研究は、今後 ARDS 病態の治療薬としてエダラボン単独あるいはデキサメサゾンとの併用療法をさらに検討する価値があることを明らかにした。

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。