

審査の結果の要旨

氏名 早瀬 直樹

腸管虚血再灌流 (IR) 障害は多臓器障害を引き起こす致死率の高い病態の一つである。本研究はマウス腸管 IR モデルを用いて、遠隔臓器障害発生のメカニズム及び recombinant thrombomodulin (rTM) の治療効果を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 45分腸管虚血モデルに 10 mg/kg、20 mg/kg の rTM を投与したところ、生理食塩水群に対して生存率が有意に改善した。
2. 致死性の低い 30分虚血モデルを用いて、rTM の作用点を明らかにすべく空腸、肝臓、肺、腎臓の炎症性サイトカイン (tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, keratinocyte-derived chemokine) 発現、血管透過性を評価したところ、腸管 IR により空腸以外にも肝臓など遠隔臓器に炎症性サイトカイン発現および血管透過性亢進をきたしており、特に肝臓では rTM 投与によって、これらの抑制効果が認められたが、空腸や他の遠隔臓器では効果が認められなかった。
3. 腸管 IR 後の空腸、肝臓、肺、腎臓の組織学的傷害を評価したところ、空腸および肝臓では広範かつ重度の傷害を認めたが、肺及び腎臓は軽度の傷害に留まった。さらに rTM は空腸ではなく、肝臓の組織学的傷害のみを軽減した。
4. 各臓器のヒストン含有量を評価したところ、空腸、肝臓で強いヒストン増加を認めた。rTM は空腸のヒストン増加には効果が乏しかったが、肝臓におけるヒストン量を有意に低下させた。
5. 組織中のヒストン増加が NET 形成を示しているか明らかにするため NETs の構成成分 (DNA、シトルリン化ヒストン H3、好中球) に対する蛍光免疫染色を実施した。4 の結果に一致して蛍光免疫染色では空腸、肝臓では盛んな NET 形成が確認され、rTM によって肝臓でのみ NET 形成が抑制されていた。

以上より、ヒストン及び NET 形成は腸管 IR 後の遠隔臓器障害の発生に関与し、rTM はヒストンや NET 形成を抑制することで、遠隔臓器の中でも特に肝臓障害を軽減し、生存率改善に寄与した可能性が示唆された。本研究は、腸管由来の多臓器障害にヒストンや NET 形成といった多因子の関与するメカニズムや、rTM の新規治療効果の解明に重要な貢献をしたとして学位の授与に値すると考えられる。