

論文審査の要旨

報告番号	総研第 433 号	学位申請者	養毛 博文
審査委員	主査	橋口 照人	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	垣花 泰之	副査 原 博満
	副査	谷本 昭英	副査 浅川 明弘

Establishment of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Model by a Single iv Administration of E. coli-derived Lipopolysaccharide (LPS) to Cynomolgus Monkeys and Evaluation of its Pathophysiological Status

(カニクイザルを用いた大腸菌由来リポポリサッカライド (LPS) 投与による播種性血管内凝固症候群 (DIC) モデル作製及びその病態解析)

DIC は、基礎疾患の存在下に全身性持続性の著しい凝固活性化をきたし、細小血管内に微小血栓が多発する重篤な病態である。凝固活性化とともに線溶活性化がみられるが、その程度は基礎疾患により差異がみられる。敗血症を基礎疾患とする DIC が最も多く、本病態を反映したモデルの研究は多数あるが、その多くは、ラットであり、霊長類を使用した DIC モデルの報告はほとんどない。血栓領域で使用される治療薬の多くは蛋白製剤であり、その薬効を動物モデルで評価する際に交差性が重要となる。今後の医薬品開発において交差性の観点から霊長類を使用した DIC モデルの作製は重要と考えられる。そこで学位申請者らは、カニクイザルに LPS を投与する DIC モデルを作製し、凝固・線溶系の変化がヒトの病態をどれだけ反映しているかを検証した。また、リコンビナントトロンボモジュリン (rhTM) を本モデルに投与し、DIC 治療薬の薬効評価モデルとして利用できるかを検証した。さらにヒト、サル、ラットの末梢血単核球 (PBMC) を使用し LPS に対する反応性の種差を検証した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 大腸菌由来 LPS K-235 をカニクイザルに 2.4 mg/kg 投与することで、凝固系マーカーであるプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲン、トロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT)、可溶性フィブリン及び線溶系マーカーである D ダイマー、 $\alpha 2$ プラスミンインヒビター・プラスミン複合体 (PIC)、プラスミノーゲン活性化抑制因子 (PAI-1) が対照群と比較して統計学的に有意に変化した。
- 2) 上記モデルへ 640 U/kg の rhTM を併用投与すると、LPS 投与による線溶系マーカーである PT、APTT、フィブリノーゲン、TAT、可溶性フィブリン及び線溶系マーカーである D ダイマー、PIC の変化は統計学的に有意に抑制され、臨床適用量と変わらない投与量で rhTM の薬効を評価できた。
- 3) ヒト、サル、ラットの PBMC と LPS を混合し、TNF- α 誘導能を比較したところ、敗血症患者の血中 LPS 濃度付近では、サルにおける TNF- α 誘導レベルはヒトに近く、ラットのそれはヒトと異なるものであった。

本研究は、霊長類を使用した DIC に関する研究であり、ラットと比較してサルがよりヒトに近い病態を示している事を明らかにした。また、LPS に対する反応性に種差があることを示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。