

論文審査の要旨

報告番号	総研第 684 号	学位申請者	政所 祐太郎
審査委員	主査	橋口 照人	学位
	副査	堀内 正久	副査
	副査	大石 充	副査
			博士 (医学)
			郡山 千早
			中原 真由美

Early ascorbic acid administration prevents vascular endothelial cell damage in septic mice

(敗血症マウスにおける早期アスコルビン酸投与による血管内皮細胞障害の抑制)

敗血症は、感染に対する宿主の反応異常によって引き起こされる生命を脅かす臓器機能障害と定義されている。敗血症の病態進行には血管内皮障害が関連していることが知られているが、その血管内皮障害にテトラヒドロbiopterin (BH₄) およびその酸化物であるジヒドロbiopterin (BH₂) が関連していることが糖尿病や心血管疾患などの慢性疾患で報告されている。BH₄ が内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) に結合すると NO が生成するが、BH₂ が eNOS に結合するとフリーラジカルが生成され血管内皮細胞障害を引き起こす。血管内皮細胞を保護するためには、BH₄ の酸化を抑制し、BH₂/BH₄ 比の上昇を防ぎ、BH₂ と eNOS の結合を起しにくくすることが重要であると考えられるが、これまで敗血症においては報告がない。

そこで学位申請者は、敗血症の病態増悪に関連する血管内皮障害を抑制するために、BH₄ の酸化抑制効果があるアスコルビン酸 (AsA) を投与することが敗血症の予後改善に効果的であり、そのためには BH₄ が酸化するより前の早期に AsA を投与する必要があるのではないかと仮説を立て、敗血症モデルマウスで早期 (BH₂ が増加するまえ) と後期 (BH₂ が増加したあと) で AsA 投与による生存率の変化および BH₄ や BH₂ の濃度や比の変化、血管内皮機能、臓器障害を評価し、早期 AsA 投与の効果について検証した。

その結果、本研究では以下の知見が明らかにされた。

- 1) 敗血症マウスに対する早期 AsA 投与は非投与群と比較し、生存率が改善した。
一方で、12 時間経過した遅いタイミングの AsA 投与では生存率は改善しなかった。
- 2) 敗血症マウスに対する早期 AsA 投与は BH₂/BH₄ 比の上昇を抑制した。
- 3) 敗血症マウスに対する早期 AsA 投与は血管内皮障害の指標となるシンデカンの上昇を抑制した。
- 4) 敗血症マウスに対する早期 AsA 投与は血管内皮細胞に存在する eNOS の発現を維持した。
- 5) 敗血症マウスに対する早期 AsA 投与は肝障害を軽減した。

敗血症マウスに対する早期 AsA 投与により、BH₂/BH₄ 比の上昇が抑制され、eNOS のアンカッピングが起こりにくい状態が維持できていた。その結果、血管内皮細胞が保護され、肝障害が軽減されたことを確認し、BH₂/BH₄ 比が上昇したあとの遅いタイミングの AsA 投与では効果が示せなかったことから、BH₄ 酸化抑制効果を期待するためには、BH₄ 酸化が起こる前の早期に AsA 投与をすることが重要ではないかと考察された。

本研究は、AsA 早期投与により敗血症の予後を改善し、その機序としてこれまで報告がなかった BH₄ の酸化抑制について報告した。敗血症に対する AsA 投与療法において、BH₄ 酸化タイミングを意識した AsA 早期投与タイミングが予後改善に極めて重要であることを初めて示した非常に興味深い研究である。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。