

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目 **platinum nanoparticles as a novel antioxidant
for rescuing organ damage in metabolic syndrome**

メタボリックシンドロームにおける臓器障害と新しい抗酸化薬について

指導教員 藤田敏郎教授

東京大学医学系研究科

平成 14 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

金子 知代

メタボリックシンドロームは現代医療にとって克服すべき最も大きな課題の一つである。とりわけ心血管障害を中心としたメタボリックシンドロームに合併する臓器障害は、非常に深刻な問題であり、そこには酸化ストレスが深く関与していると考えられている。メタボリックシンドロームに対する有効な治療の開発は医学にとって現代の医学にとって重要な課題である。酸化ストレスに由来すると考えられる臓器障害は殊にメタボリックシンドロームにおいては非常に深刻な問題である。しかしながら、これまでの研究においてビタミンC、ビタミンE、ベータカロテンといった従来の抗酸化薬はメタボリックシンドロームの臓器障害には有効とはいえないばかりか、時として有害でさえあることが分かっている。ナノテクノロジーは近年発達が目覚しく、その産物である貴金属コロイドは科学的研究のみならず、その他多くの目的で使用されている。また、白金を含むいくつかの金属では触

媒作用によってフリーラジカルを消去することが知られている。

この研究において、私は、新しい抗酸化薬である白金ナノコロイドのメタボリックシンドロームにおける心血管障害に対する有効性について検討した。メタボリックシンドロームのモデルとしては2型糖尿病モデル動物である *db/db* マウスにアンジオテンシン II と食塩を負荷し、耐糖能異常、脂質代謝異常、肥満、高血圧を呈するモデルを作製した。全身性および局所の酸化ストレスは尿中イソプロスタグランジン F_{2α}とジハイドロエチジウム染色によって評価した。両者はメタボリックシンドロームモデルマウスで明らかな上昇を認め、また、冠血管障害もメタボリックシンドロームのモデルで増悪していた。

電子スピン共鳴法を用いて白金ナノコロイドが生体内で持続的に酸化ストレスを除去する作用があることを示した。これは貴金属のもつ触媒作用によるものと考えられた。また、白金ナノコロイドが superoxide dismutase (SOD)様作用とカタラーゼ様作用の両方を持つことを確認した。

白金ナノコロイドを作製した *db/db* マウスに経口投与し、4週間観察したところ、全身性および局所の酸化ストレスが明らかな低下を認め、また病理組織学的所見ならびに分子マーカーを指標とした心血管障害が回復した。

以上の結果より、白金ナノコロイドは superoxide dismutase (SOD)様作用とカタラーゼ様作用の両方を持ち、触媒作用もあることより、生体内で持続的かつ広範に酸化ストレスを除去する作用があることが示唆された。

メタボリックシンドロームの臓器障害の原因として酸化ストレスが考えられるが、白金ナノコロイドはその酸化ストレス即ち活性酸素種 (reactive oxygen species) に対する消去能を持つ新しい抗酸化薬である。この新しい抗酸化剤は酸化ストレスによる臓器障害を改善させ、ナノテクノロジーと医学との学際的治療の新境地を開拓するものと考えられる。