

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 金子 知代

本研究はメタボリックシンドロームにおける臓器障害と酸化ストレスとの関与について検討した後に、新しい抗酸化物質である白金ナノコロイドを用いて、メタボリックシンドロームに合併する心血管障害を回復させることを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. *db/db* マウスにアンジオテンシン II と食塩を負荷することで血圧を上昇させ、メタボリックシンドロームのモデルを作製し、メタボリックシンドロームの状態において冠血管障害が惹起されることが病理組織学的所見および RT-PCR 法による心血管障害関連遺伝子の発現上昇によって示された。またメタボリックシンドロームでは全身性の酸化ストレスが上昇することが尿中イソプロスタグランジン F2 $\alpha$ の上昇によって示され、局所の酸化ストレスの上昇については *in situ* のジハイドロエチジウム染色によって示された。
2. 新しい抗酸化物質である白金ナノコロイドが抗酸化力を持つことを電子スピン共鳴法によって示された。また ELISA 法を用いて白金ナノコロイドの持つ抗酸化力が SOD 様作用とカタラーゼ様作用の両方を持ち、貴金属の持つ触媒作用により、持続的かつ広範囲な酸化ストレスを消去できることが示された。

3. 白金ナノコロイドをメタボリックシンドロームのモデルに経口投与して検討した結果が示された。白金ナノコロイドの投与により全身性の酸化ストレス上昇の改善が尿中イソプロスタグランジン F2 $\alpha$ の結果により示された。局所の酸化ストレスについては *in situ* のジハイドロイチジウム染色の結果より示された。冠血管障害の改善が病理組織学的所見および RT-PCR 法の結果より示された。
4. 白金ナノコロイドの投与は血圧、体重、血清コレステロール、尿糖などには明らかな影響を与えないことが示された。
5. 白金ナノコロイドの体内分布については、心臓、肝臓、腎臓、血清、血球、尿について検討され、腎臓、肝臓、尿中で比較的高濃度で検出されたことおよび、tempol および apocynin を経口投与した結果を白金ナノコロイドの抗酸化作用と比較した結果が審査会で示された。Tempol、apocynin 投与群では全身性の酸化ストレスは低下傾向を示すものの、統計学的に有意なものではなかった。また、病理組織所見は tempol、apocynin の投与によっても冠血管障害は改善を認めていた。

以上、本論文はメタボリックシンドロームの臓器障害の原因に酸化ストレスが大きく関与していることを示し、白金ナノコロイドは酸化ストレスに対する広範かつ持続的な消去能を発揮する物質であることを示した。この新しい抗酸化薬は、酸化ストレスに関与した臓器障害を改善し、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、学位の授与に値するものと考えられる。