

別紙 1 :

論文の内容の要旨

論文題目 : HYPOXIA-AND MONOCROTALINE-INDUCED PULMONARY
HYPERTENSION AND REMODELING ARE ATTENUATED
BY LECITHIN-CONJUGATED SOD

和訳 : (Lecithin-conjugated SOD による肺高血圧の治療の可能性)

ユ セツヒョウ

俞 雪冰 (Yu Xuebing)

論文要旨

背景と目的: 急性低酸素症は急性の肺高血圧を引き起こす。また慢性の低酸素症および Monocrotaline は肺高血圧、肺の血管及び右心の構造変化を引き起こす。肺高血圧は右心室の負荷を招き右心不全及び死に最終的に導く病態である。Superoxide Dismutase (SOD) は活性酸素を除去して、体内の重要な抗酸化酵素である。しかし、SOD は非常に短い半減期と低い細胞膜の親和力のため、臨床応用が限られている。Lecithinized-SOD は血液中の半減期及び細胞膜の親和力を高めることによって、普通の SOD よりはるかに安定し、高い透過性である。Lecithinized-SOD は普通の SOD より活性酸素代謝 100 倍に有効である。

この実験で、私達は低酸素状態と Monocrotaline によって引き起こされた肺高血圧や付随した心臓と肺の血管変化に対する Lecithinized-SOD の効果を主に研究した。併せて急性低酸素による急性肺高血圧に対する Lecithinized-SOD の効果や摘出肺血管での低酸素下での血管反応性に対する Lecithinized-SOD の効果も検討した。

方法: 実験は 8 週齢 SD ラット(オス、SPF, 220-250g) 使用した。

1) 急性低酸素に対する Lecithinized-SOD の肺血行動態の検討。

ラットを 20 分間 10% の低酸素人工呼吸を行い肺血圧や心拍出量を測定し、Lecithinized-SOD の静脈効果を検討した。

2) 慢性の低酸素症による肺高血圧ラットモデルの検討。慢性低酸素モデルラットは 3 週間の慢性低酸素環境のチャンバーで(低気圧 0.5 atoms) 飼育し作成した。Lecithinized-SOD 治療グループは静脈内に Lecithinized-SOD を注入した(3000u/kg/daily)。3 週後に肺平均動脈圧、肺小動脈の厚さおよび右心室の重量を測定した。また肺の病理、過酸化脂質の定量も行った。

3) Monocrotaline による肺高血圧ラットモデルの検討。monocrotaline(55mg/kg) を皮下に一回注入し肺高血圧を作成した。3 週間後に2)と同様の検討を行った。

4) 摘出肺動脈の発生張力の低酸素による変化に対する Lecithinized-SOD の効果を検討した。

結果: 1. 急性低酸素状態で Lecithinized-SOD 効果の実験: 肺動脈圧は急性低酸素状態で上昇した。この急性低酸素状態によって引き起こされた肺血圧の上昇が Lecithinized-SOD によって減少した。通常の SOD(rh-SOD)ではこの効果はなかった。ラットの心拍出量は急性低酸素状態で減少したが、Lecithinized-SOD グループラットの心拍出量は低下しなかった。2. 慢性の低酸素状態による肺高血圧モデルにおける Lecithinized-SOD 効果の実験: 低酸素状態 3 週間後、肺高血圧や、肺小動脈血管壁の厚さの増加および右心室の肥大が引き起こされたが、Lecithinized-SOD が投与されたラットでは肺動脈圧、肺小動脈血管壁の厚さの増加および右心室の肥大は抑制された。一方通常の rh-SOD 投与グループでは効果がなかった($p < 0.05$, $n=6$)。

また低酸素により肺の過酸化脂質量は増加したが、Lecithinized-SOD はこの上昇も抑制した。また低酸素により肺の炎症性変化が起きるが、Lecithinized-SOD はそれも抑制した。

3. Monocrotaline による肺高血圧モデルでの Lecithinized-SOD 効果の実験: Lecithinized-SOD の投与により、肺高血圧の発症や右室重量の増加や、肺血管の変化は抑制された。

4 ラットの摘出肺動脈の phenylephrine による収縮張力は低酸素状態で増強した。この増強現象は Lecithinized-SOD の存在下では消失した。

考察および結論: この実験の結果より慢性低酸素状態および monocrotaline によって引き起こされた肺高血圧、肺血管の変化および炎症性変化が Lecithinized-SOD によって抑制されたことが示めされた。また急性の低酸素による肺血管の収縮も Lecithinized-SOD は抑制することから、酸化ストレスがこの低酸素での肺血管の収縮に関与していることが示唆された。Lecithinized-SOD には低酸素症により引き起こされた肺高血圧を防ぐ治療上の潜在的可能性がある。

Key word:

Lecithinized-SOD, 肺の高血圧、低酸素症、monocrotaline、肺、ラット