

別紙 2 :

審査の結果の要旨

氏名 兪 雪氷

本研究は低酸素状態と 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を対する lecithin-conjugated superoxide dismutase (lecithinized-SOD) の治療効果および併せて急性低酸素による急性肺高血圧に対する lecithinized-SOD の予防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 の効果を検討した。下記の結果を得ている。

1. 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 (unmodified-SOD) ではこの効果はなかった。同時に、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また維持されているある事が示された。

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かなり抑制された。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 はそれも抑制している事が示された。

3. ラットの摘出肺動脈の phenylephrine による引き起こす収縮張力は低酸素状態で増強した。Lecithinized-SOD の存在下で、この低酸素症引き起こされた張力の増加を緩めている事が示された。

4. 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ている事が示された。

5. 慢性の低酸素症及び monocrotaline によって引き起こされたラットの肺の炎症性変は lecithinized-SOD の処置によって減少されている事が示された。

以上、本論文の結果は低酸素状態および monocrotaline によって引き起こされた肺の高血圧と肺の血管収縮、右心室肥大および炎症性変化 lecithinized-SOD によって扱われると緩和されたことを示した。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 に低酸素症引き起こされた肺の高血圧を防ぐ治療上の潜在開発性があると考えられた。

この論文は lecithinized-SOD を用いることで、低酸素における肺血管収縮のメカニズムに関して新たな知見が得られており、また肺高血圧に対する治療薬としての lecithinized-SOD の有望性を示したもので、学位の授与に値するものと考えられる。