

[課程—2]

審査の結果の要旨

室屋 充明

本研究は、急性肺障害において重要な役割を演じていると考えられる高サイトカイン環境において、細胞が傷害される機構を、*in vitro*モデルを用いて検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 炎症性cytokine (IL-1 β /TNF- α /IFN- γ) の混合投与により、ヒト肺胞上皮細胞株A549は、生存率が減少、LDH逸脱が増加し、細胞傷害効果を示した。また、混合投与により、それぞれのcytokine単独よりも強い細胞傷害効果を示した。
2. cytokeratin 18断片化の検出、また、カスパーゼの活性化が直接証明されたことから、このcytokine誘導性細胞傷害は、カスパーゼが関与したアポトーシスシグナル経路を、一部介していることが示された。
3. このcytokine誘導性細胞傷害に際して、MAPキナーゼ経路の活性化が認められた。
4. NF- κ Bを介した炎症反応、及び酸化ストレスを抑制あるいは軽減する各種薬剤は、それぞれ一定の割合で、細胞傷害、アポトーシスの進行を抑制した。本研究で効果を確認した薬剤は、抗炎症薬剤として糖質コルチコイド (dexamethasone)、テトラサイクリン系抗生物質 (minocycline、doxycycline)、抗酸化作用を持つ薬剤としてアンギオテンシンII受容体拮抗薬 (losartan)、catalaseである。
5. 上記の細胞傷害に対する抑制効果が認められた薬剤のなかでは、dexamethasoneが最も有効であり、dexamethasoneの投与によりMAPキナーゼの活性化も抑制された。
6. しかし、本モデルにおける、カスパーゼ阻害薬の効果は部分的であり、カスパーゼを介さない細胞傷害機構についても検討の必要が示唆された。

以上、本論文は急性肺障害において、複数のcytokineにより細胞を傷害されることを、*in vitro*モデルを用いて再現したものであり、いくつかの薬物によりこの細胞傷害が抑制されることを示した。本研究は急性肺障害における細胞レベルの病態生理を、高サイトカイン環境から再現したものであり、阻害薬物は病態生理の解明だけでなく、治療薬開発の可能性につながると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。