

氏名(本籍)	もり た りいちろう 森 田 理一郎 (埼玉県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 乙 第 921 号
学位授与年月日	平成 5 年 10 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
審査研究科	医 学 研 究 科
学位論文題目	再膨張性肺水腫に対するスーパーオキシドジスムターゼージビニルエーテル 無水マレイン酸共重合体結合体の効果に関する実験研究
主 査	筑波大学教授 医学博士 小 山 哲 夫
副 査	筑波大学教授 医学博士 大 菅 俊 明
副 査	国立環境研究所 薬学博士 嵯峨井 勝 地域環境研究部大気影響評価 研究チーム総合研究官(併任教授)
副 査	筑波大学教授 医学博士 内 藤 裕 史
副 査	筑波大学教授 医学博士 村 上 正 孝

論 文 の 要 旨

〈研究の目的〉

再膨張性肺水腫は時に致命的となり、臨床上大きな問題の一つである。その発生機序に関しては未だに結論が得られていないが、活性酸素分解酵素である Superoxide dismutase (SOD) を投与することにより障害がある程度抑制されることから、活性酸素の関与が推測されている。しかし SOD は血中半減期が短く、細胞内浸透性もなく十分な効果が得られない。SOD と合成高分子ポリアニオンであるジビニルエーテル無水マレイン酸共重合体 (DIVEMA) とを結合させ、血中半減期の延長と組織親和性を高めることによってその効果を向上させることが出来る。本研究は、ラットの再膨張性肺水腫実験モデル系を確立するとともに、SOD-DIVEMA を投与することにより、再膨張性肺水腫発生における活性酸素の役割、並びに SOD-DIVEMA の治療効果を検討した。

〈方法〉

再膨張性肺水腫実験モデル系の作成：動物は Wistar 系ラットを用いた。虚脱肺作成のため、麻酔下に左助間開胸し、左主気管支をクリップで閉塞した。1 ないし 3 日後に左側再開胸を行い、左肺の虚脱を確認後、クリップを除去し気道内加圧を行うことで再膨張肺を作成した。

実験群：

- (1) 薬剤非投与群：各群 6 匹のラットを用い、非開胸コントロール群 (NO)、開胸のみで 1 (OP1d) ないし 3 日後 (OP3d) の群、左肺虚脱後 1 (CL1d) ないし 3 日後 (CL3d) の群、左肺虚脱 1 (RE1d) ないし 3 日後 (RE3d) 再膨張群の 7 群で検討した。
- (2) 薬剤投与群：再膨張性肺水腫モデルとなる RE3d 群において、左肺再膨張直前に生食、DIVEMA、SOD 単体、SOD-DIVEMA (平均分子量 3 万ダルトン、工業技術院、平野隆博士提供) を投与した 4 群 (各群 $n = 6$) を用いた。

検討項目：

- (1) 頸動脈と肺動脈にカニューレションしたチューブから収縮期圧、気管内チューブから最大吸気圧を記録、また頸動脈から動脈血酸素・炭酸ガス分圧を経時的に測定した。
- (2) 実験終了時に、血管外肺水分量をヘモグロビンを指標とする重量法から求めた。
- (3) 血漿と肺内の過酸化脂質量として、マロンジアルデヒド (MDA) の濃度を吸光度から求めた。
- (4) 肺は H-E 染色による組織像、透過型・走査型電顕像を検討した。
- (5) 薬剤投与を行った 4 群で、再膨張後の生死を 60 日まで観察した。

〈結果〉

- (1) 薬剤非投与群：(a)気管内圧値は RE3d 群で有意に上昇した ($p < 0.01$)。動脈血酸素分圧値は RE3d 群で有意に低下した ($p < 0.05$)。(b)血管外肺水分量は、RE3d 群の左肺で $10.2 \pm 1.5\text{g/g dry weight}$ と他の 6 群に比して有意に高値であった ($p < 0.01$)。(c)組織像では RE3d 群のみが著しい水腫性変化を認めた。
- (2) 薬剤投与群：(a)肺動脈圧値は SOD-DIVEMA 投与群で低下傾向を示した。気管内圧は SOD-DIVEMA 投与群でのみ分値 $6.7 \pm 0.9\text{cmH}_2\text{O}$ 、60分値 $9.2 \pm 3.5\text{cmH}_2\text{O}$ と上昇が抑えられた ($p < 0.05$)。動脈血酸素分圧値は SOD-DIVEMA 投与群では、0分値 $101.9 \pm 19.8\text{mmHg}$ 、60分値 $95.8 \pm 15.3\text{mmHg}$ と他 3 群に比して有意に高値であった ($p < 0.05$)。(b)左肺血管外肺水分量は SOD-DIVEMA 投与群で $4.7 \pm 0.5\text{g/g dry weight}$ と他 3 群に比して有意に低値であった ($p < 0.01$)。(c)左肺内 MDA 量は SOD-DIVEMA 投与群が $369.5 \pm 79.4\text{nmol/g dry weight}$ と有意に低値であった ($p < 0.01$)。(d)組織像では SOD-DIVEMA 投与群で肺水腫の発生が抑制されていた。(e)再膨張後の生存率は SOD-DIVEMA 投与群が他 3 群に対して有意に長期であった ($p < 0.005$)。

〔結論〕

ラットを用いて再膨張性肺水腫の実験モデルの系を確立し、SOD-DIVEMA を投与することにより、再膨張性肺水腫の発生を抑制した。再膨張性肺水腫の成因の一つに活性酸素が重要な役割を果たしていることが判明した。

審 査 の 要 旨

種々の疾患において、活性酸素が組織障害に関与していることが知られている。森田氏は種々の工

夫を行い、ラットを用いた実験的再膨張性肺水腫モデルを確立した。小動物を用いた本実験モデルは再膨張性肺水腫の発症機序の解明や薬剤開発のためのモデルとして高く評価出来る。またこの動物実験系において、活性酸素の分解酵素であるSODとDIVEMAとの共重合結合体を用い、SODの体内半減期の延長や細胞内への取り込み率を向上させることなどにより、実験的再膨張性肺水腫発生を抑制しうると同時に、肺水腫発生における活性酸素の関与を明らかにしたことは高く評価される。今後、本薬剤の臨床応用も期待されており、研究のさらなる発展が期待される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。