

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	石井 賢二郎
論文審査担当者	主 査	外科学	北 川 雄 光	
	麻酔学	森 崎 浩	外科学	黒 田 達 夫
	病理学	坂 元 亨 宇		
学力確認担当者	河上 裕		審査委員長	森崎 浩
			試問日	平成27年11月12日
(論文審査の要旨)				
論文題名：Attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury after (pro) renin receptor blockade (プロレニンレセプターブロッカー投与によるリポポリサッカライド誘発性急性肺炎の改善)				
<p>レニン-アンジオテンシン系の抑制が炎症反応を抑え臓器保護効果があることが指摘されている。本研究ではレニン前駆体であるプロレニン受容体ブロッカー ((pro)renin receptor blocker: PRRB) による内毒素 (lipopolysaccharide: LPS) 誘発性肺傷害ラットモデルに対する有効性を検討した。ラットにPRRBを1週間持続投与後、LPS気管内散布による肺傷害を惹起し、各種の肺傷害及び炎症反応指標からその改善度を検討した。対照群に比べ、PRRB投与群では気管支肺胞洗浄液中の炎症性サイトカインやhigh mobility group box-1 レベルの低下、肺間質の浮腫、出血ならびに好中球浸潤の減少、それに相関するプロレニンの発現低下を認めた。PRRB前投与はプロレニンの活性化を抑制し、LPS誘発性急性肺傷害を抑えることが示された。</p> <p>審査では、マイクロスプレー法によるLPS経気管投与の均一性について問われた。肺傷害モデル作成時に、色素添加生理食塩水による散布実験を行い、左右両肺への均一性を確認したと回答された。PRRB投与自体における炎症の誘発や血圧への影響を問われ、PRRB単独投与群も検討したが、炎症は惹起されず、また血圧にも変動は認めなかったと回答された。この肺傷害モデルはLPSによる直接的な傷害か、あるいは炎症性サイトカインを介する二次的傷害が主体かを問われ、本研究では検討していないと回答された。プロレニン受容体 ((pro)renin receptor: PRR) の臓器分布と機能を問われ、PRRは全身の臓器組織に発現しており、レニン-アンジオテンシン系以外に独自の細胞内伝達回路を有し、血管新生調節など種々の重要な機能を担っており、PRR欠損は細胞死に至ることがわかっていると回答された。また、Hematoxylin-Eosin染色における肺傷害像と免疫染色におけるプロレニンの局在について質問され、肺傷害は主に肺胞壁への好中球浸潤に伴う肺胞壁の肥厚、浮腫、うっ血であり、プロレニンは全ての肺組織に認められるものの、今回は肺胞壁上皮細胞に多く認められた旨が回答された。PRRB独自の細胞内伝達経路について問われ、p38Mitogen-Activated Protein kinase (MAPkinase) 以外にもExtracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) も関わっていることがわかりつつあるが、詳細は不明であり、今回も伝達経路の検討は行っていないと回答された。さらに臨床で検討を開始する場合、まず何を検討するかと問われ、術後肺炎を起こした患者の喀痰を採取し、レニン・アンジオテンシン・プロレニンなどの測定を行ったうえで、ブロッカーの効果を検証すべきと回答された。</p> <p>以上、本研究は更に検討すべき課題は残されているものの、PRRB投与による急性肺傷害を改善する可能性を示した点で、有意義な研究であると評価された。</p>				