OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	THE BENEFICIAL EFFECTS OF ETS-GS, A NOVEL VITAMIN E DERIVATIVE, ON A RAT MODEL OF CRUSH INJURY
Author(s)	中川, 淳一郎
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61608
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	中川　淳一郎
論文題名 Title	THE BENEFICIAL EFFECTS OF ETS-GS, A NOVEL VITAMIN E DERIVATIVE, ON A RAT MODEL OF CRUSH INJURY （クラッシュ症候群ラットモデルにおける新規ビタミンE誘導体ETS-GSの有効性）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

クラッシュ症候群は地震や家屋の倒壊、交通事故などにより、長時間身体が圧挫されることにより生じる病態である。本疾患は、骨格筋の損傷から致死性不整脈や腎障害が生じるとともに、損傷局所のみならず全身性炎症反応症候群を生じ、多臓器不全を引き起こす進行性の病態である。しかし、局所損傷から遠隔臓器障害を引き起こすメカニズムは十分明らかになっていない。我々はクラッシュ症候群における遠隔臓器障害に活性酸素種が病態に関与していると考えた。そして、クラッシュ症候群に対する抗酸化療法が有効であると推測し、水溶性で安定したビタミンE誘導体である抗酸化剤ETS-GSに着目した。本研究の目的はクラッシュ症候群における活性酸素種の病態への関与を明らかにするとともに抗酸化剤ETS-GS治療の有効性を評価することである。

〔方　法 (Methods)〕

我々が開発し、すでに確立されたクラッシュ症候群ラットモデルを用いて検討した。本実験プロトコールは、全身麻酔後に、両下肢をそれぞれ3.0kgの重りで６時間圧迫した後に解除し、３時間の再灌流の過程における変化を観察した。輸液は静脈ルートを確保した後に、重りによる圧迫開始と同時に生理食塩水を最初の５時間は1ml/kg/hで投与し、次の４時間は10ml/kg/hに増量した。終了後はルートを抜去し観察した。ETS-GSをphosphate-buffered saline (PBS) に溶解し、圧迫解除時に10mg/kgを静脈投与する群（ETS群）と同量のPBSを投与する群（control群）に分け、７日間生存率(n=19-20)、圧迫解除６，２０時間後の血清malondialdehyde (MDA)，superoxide dismutase (SOD)，interleulin-6 (IL-6)，high mobility group box 1 (HMGB1)の動態（n=9）、圧迫解除20時間後の組織学的検査（HE染色・免疫染色）（n=3）および*ex vivo* imaging による活性酸素種の評価（n=7）を行った。

〔成　績(Results)〕

７日間生存率はETS群57.9% に対してcontrol群15% とETS-GSを投与することにより有意な生存率改善効果が認められた。血清学的検討では、活性酸素分解酵素であるSODは圧迫解除６，20時間後ともにETS群において有意に減少が抑制された。また、酸化ストレスマーカーであるMDAは20時間後にETS群において有意に上昇が抑制された。血清IL-6は圧迫解除６，20時間後、血清HMGB1は圧迫解除６時間後にいずれもETS群で有意に上昇が抑制された。組織学的検討では、HE染色においてcontrol群では肺での組織損傷が著明であり、急性肺障害の所見が認められた。これに対してETS群では急性肺障害は抑制され、acute lung injury score は有意に低値を示した。NF-kBおよびICAM1を評価した免疫染色では、炎症・免疫反応において中心的な役割を果たす転写因子NF-kBは、直接損傷を受けていない肺においてcontrol群では強く発現が誘導され、ETS群では有意に発現が抑制されていた。また、NF-kBなどにより誘導されるICAM1も同様にETS群で有意に発現が抑制された。*Ex vivo* imaging では損傷局所の骨格筋および遠隔臓器である肺を評価した。損傷局所では、クラッシュ損傷により活性酸素種が有意に産生され、ETS-GS を投与することにより有意に産生が抑制された。さらに直接損傷を受けていない遠隔臓器である肺でも、control群では有意に活性酸素種が産生され、ETS群では有意に抑制された。

〔総　括(Conclusion)〕

クラッシュ症候群においては活性酸素種が病態に関与し、抗酸化剤ETS-GSを投与することにより生存率および血清学的改善効果が見られた。また組織学的にも損傷局所，遠隔臓器いずれにおいても組織損傷を抑制する効果を認めた。本薬剤は災害現場でも使用可能なことからETS-GSはクラッシュ症候群に対する新たな治療法となる可能性が示唆された。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　中川　淳一郎

論文審査担当者	（職）	氏　名
主　査	大阪大学教授	嶋津岳士
副　査	大阪大学教授	藤野裕士
副　査	大阪大学教授	松本博志

論文審査の結果の要旨

クラッシュ症候群は、局所損傷のみならず、全身性炎症反応症候群を生じ、遠隔臓器障害、多臓器不全を引き起こす。しかし、そのメカニズムは十分明らかになっていない。

本論文は、クラッシュ症候群ラットモデルを用いて、クラッシュ症候群における全身炎症、遠隔臓器障害への活性酸素種の関与並びに抗酸化剤ETS-GSの有効性について検討を行なった。その結果、クラッシュ症候群において活性酸素種は直接組織損傷を引き起こすのみならず、メディエーターとして作用し全身炎症、遠隔臓器障害を誘導することを血清学的、組織学的、 ex vivo imaging を用いて証明し、さらにETS-GSの投与によってそれらが軽減し、生存率が改善することを明らかにした。クラッシュ症候群の病態における活性酸素種の役割を明らかにし、抗酸化剤ETS-GSがクラッシュ症候群に対する新たな治療法となる可能性を示した本研究は学位の授与に値すると考えられる。