



Title	Recombinant human soluble thrombomodulin reduces the severity and incidence of necrotizing enterocolitis in a newborn rat model
Author(s)	李, 波
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76447
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	李 波
論文題名 Title	Recombinant human soluble thrombomodulin reduces the severity and incidence of necrotizing enterocolitis in a newborn rat model (ヒト可溶性トロンボモジュリンは新生ラット壊死性腸炎モデルにおける重篤度および発生率を低下させる)
論文内容の要旨 PURPOSE: Necrotizing enterocolitis (NEC) remains the leading cause of death in preterm infants. Recombinant human soluble thrombomodulin (rTM) has been reported to have anti-inflammatory effects as well as antithrombogenic effects. The aim of this study was to evaluate the effect of rTM in a rat NEC model. METHODS: NEC was induced by enteral feeding with hyperosmolar formula, gavage administration of lipopolysaccharide and asphyxia stress. Controls were fed by their mother ad libitum. In the treatment group, rTM was administered subcutaneously twice (once each on the first and second day). All animals surviving beyond 96 h or that developed signs of distress were euthanized. The ileum was harvested for a histological evaluation and the measurement of the mRNA and protein expression. RESULTS: The rate of NEC-like intestinal injury in the treatment group (9/25, 36%) was significantly lower than in the NEC group (25/34, 73.5%). Tissue levels of TNF- α , IL-6 and HMGB1 were significantly elevated in the NEC group, whereas those in the treatment group were decreased to similar values as in the control group. CONCLUSIONS: Our experimental study showed that rTM is able to reduce the severity and incidence of NEC. It may be an alternative option for the treatment of NEC.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 李波	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 奥山 宏臣
	副 査 大阪大学教授 木岡 東一
	副 査 大阪大学教授 竹田 潔

論文審査の結果の要旨

目的：壊死性腸炎（NEC）は早産児の主な死亡原因である。組換えヒト可溶性トロンボモジュリン（rTM）は、抗炎症効果ならびに抗血栓形成効果を有することが報告されている。本研究の目的は、実験的NECモデルに対するrTMの効果を評価することである。

方法：Sprague-Dawley新生仔ラットを出生直後にランダムに3群（NEC、NEC + rTM、対照）に分けた。NECは、高浸透圧の経管強制栄養、lipopolysaccharideの胃内投与（1日目および2日目に2回）、および低酸素ストレス（1日3回、10分）によって誘発された。対照には母乳が自由に与えられた。NEC + rTM群では、rTMを皮下に2回（1日目および2日目にそれぞれ1回）投与した。96時間以上生存した全ての動物、並びに瀕死状態の動物は安楽死させた。回腸を組織学的評価（NECスコア：0～4）およびmRNAとタンパク質発現の測定のために採取した。

結果：NEC + rTM群の生存率は、NEC群（NEC + rTM：64%、NEC：23.5%、 $p=0.0005$ ）より有意に高かった。NEC + rTMグループのNECスコアは、NECグループよりも有意に低かった（NEC + rTM： 1.6 ± 0.8 、NEC： 2.5 ± 1.2 、 $p=0.0025$ ）。TNF- α 、IL-6およびHMGB1の組織レベルはNEC群で有意に上昇しましたが、NEC + rTM群では対照群と同じレベルに低下した。

結論：今回の研究結果より、rTMがNECの重篤度および発症率を低下させることが明らかとなった。rTMはNEC治療の一つの選択肢となる可能性がある。

上記研究成果は 学位授与に 値する。