

学位論文審査結果の要旨

氏名	菊池 聡
審査委員	主査 石井 榮一 副査 今村 健志 副査 山田 武司 副査 阿部 雅則 副査 山之内 純

論文名

睡眠鎮静剤であるブロムワレリル尿素投与の敗血症治療効果：JAK1 阻害との関連

審査結果の要旨 (2,000 字以内)

敗血症は重症患者にとって死亡の原因となりうる重篤な病態である。今回の研究では睡眠鎮静剤であるブロムワレリル尿素 (BU) に注目し、ラット盲腸結紮穿孔 (CLP) による敗血症モデルと腹腔マクロファージ (AMs)、肺胞マクロファージ (PMs) を用いて抗炎症作用やシグナル伝達解析を行った。

CLP ラット敗血症モデルは BU 非投与群での死亡率が 85%であったが BU 投与群では 50%と有意に死亡率を改善させた。また CLP 施術後 24 時間で様々な検査を行い BU の効果を検討したところ、BU 投与群では有意に血清 IL-6 の産生とクレアチニンの上昇を抑制した。血液ガス検査では酸素化能を改善し、乳酸の産生を抑制した。肺の免疫染色では BU は肺の浮腫を抑制し、炎症の指標となる CD-11b や Iba1 の陽性細胞数を減少させた。AMs に LPS、LPS+BU を加え mRNA でサイトカインを調べたところ、炎症性サイトカインのみならず抗炎症性サイトカインも抑制した。回腸末端の免疫染色では、敗血症群で漿膜面に pSTAT1 陽性細胞が多く見られたが BU 投与群では pSTAT1 陽性細胞が減少した。BU の作用機序の検索では、LPS と INF γ を用いシグナル伝達の解析を行ったところ BU は LPS 刺激で起こる TBK のリン酸化と I κ B の減少を抑制しなかった。一方で BU は INF γ 刺激で起こる STAT1 のリン酸化を抑制した。PMs で siRNA を用いたノックダウン系で BU は NO の産生を抑制しなかった。NF- κ B をノックダウンした PMs で LPS 刺激では STAT1 のリン酸化が起こらなかった。NF- κ B をノック

ダウンした AMs で LPS 刺激では STAT1 のリン酸化は消失したが IFN γ を加えたところ STAT1 のリン酸化が起こり、BU はそのリン酸化も抑制した。

LPS によって導かれる炎症シグナルは NF- κ b の核内移行とそれに続く JAK1-STAT1 の活性化によって起こると考えられる。従って JAK1-STAT1 の活性化の阻害は敗血症治療のターゲットと思われ、ブロムワレリル尿素が敗血症の新規医療薬の候補となりうると思われた。

本研究の発表において以下のような質問が出された。

1. なぜ敗血症作用薬として BU に注目したのか、その経緯は。
2. 既存薬に新しい作用を見出すドラッグ・リポジショニングとしての有用性はどうか。
3. JAK1/STAT1 シグナルへの特異性の検討はしているか。
4. 分子メカニズムから見た副作用の問題はどのように考えているか。
5. 敗血症の動物モデルには他にどのようなものがあるか。
6. ヒトの敗血症と類似の所見が得られているのか。
7. BU との併用薬やその効果はどうか。
8. マクロファージ以外の T 細胞系は関与していないのか。
9. BU のヒトへの臨床応用についてどのような構想があるのか。

以上各審査委員は論文内容のみならず、その関連領域を含めた幅広い質問を行った。その結果、申請者は各質問に対して明確に応答し、学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。