

京都大学	博士（医学）	氏 名	成田 匡大
論文題目	A phosphodiesterase III inhibitor protects rat liver from sinusoidal obstruction syndrome through heme oxygenase-1 induction (ホスホジエステラーゼ 3 阻害剤は、ヘムオキシゲナーゼ 1 を介して Sinusoidal Obstruction Syndrome からラット肝を保護する)		
(論文内容の要旨)			
目的：近年、オキサリプラチンに代表される新規抗癌剤の登場により、切除不能結腸直腸癌肝転移症例の治療成績は著明に改善した。その一方で、重篤な副作用の報告も見られている。Sinusoidal obstruction syndrome (SOS)は、オキサリプラチンをレジメンに含む化学療法を受けた患者に発症することが知られている肝類洞内皮細胞障害を主体とする薬剤性の肝障害である。SOS を発症した症例に対する肝切除では、術中出血量の増加、肝切除後の残肝機能の低下が報告されており、化学療法後の肝切除を妨げる因子となりうる。つまり、安全な肝切除を行うためには SOS の発症予防が必須であり、その予防法の確立が急がれる。以上より、臨床ですでに使用されている薬剤を用いて、SOS 発症予防を可能にすることを本研究の目的とした。 方法：SOS 発症のメカニズムは薬剤性に起こる肝類洞内皮細胞障害にあることから、近年、内皮細胞保護作用を有することが報告され、臓器保護の観点で注目されているホスホジエステラーゼ 3 阻害剤であるオルプリノン(OLP)に着眼した。7-8 週令の雄性 Spargue-Dawley rats に細胞保護蛋白として知られるヘムオキシゲナーゼ (HO)-1 の強力な誘導体である cobalt protoporphyrin IX (CoPP)を腹腔内単回投与、OLP を腹腔内単回および持続投与し、ラット肝における HO-1、リン酸化 Akt 発現および HO 酵素活性を測定した。また、OLP 投与ラットに HO 酵素活性阻害剤である zinc protoporphyrin IX (ZnPP)を付加投与することにより、OLP と HO-1 および Akt の関係を検証した。SOS ラットモデルは、ピロリジンアルカロイドであるモノクロタリン(MCT)を強制経口投与することにより作製した。続いて MCT 投与ラットに対し CoPP を投与し、SOS の発症抑制効果を組織学的・血液生化学的に検証した。さらにラットを MCT 投与群、MCT+OLP 投与群、MCT+OLP+ZnPP 投与群の 3 群に分け、OLP による SOS 発症抑制効果を検討した。これら 3 群のラットの機能的残肝の評価を行うべく、各群 15 匹ずつに 70%肝切除を行い、術後 10 日後の生存率を比較した。 結果：CoPP および OLP 投与により、肝組織中の HO-1 発現および HO 酵素活性の上昇が見られた。OLP 投与ラット肝では、リン酸化 Akt の持続的発現上昇も見られたが、ZnPP 付加投与によりリン酸化 Akt の発現は抑制された。MCT 90mg/kg をラットに投与することにより、投与 48 時間後に肝類洞の拡張および出血、類洞内皮細胞の消失などの SOS に特徴的な病理組織学的所見が見られたが、CoPP を MCT 投与 12 時間前に単回腹腔内投与することにより組織学的・血液生化学的に SOS の発症を抑制しえた。また、MCT+OLP 投与群でも同様に SOS の発症抑制がなされ、70%肝切除後 10 日後の生存率は MCT 投与群と比較して有意に改善していた (86.7% vs. 6.7%; $p < 0.01$)。 MCT+OLP+ZnPP 投与群では OLP による SOS 発症抑制効果は完全にキャンセルされ、70%肝切除後 10 日後生存率も 13.3%と低下していた。 結論：OLP 投与により肝 HO-1 が高発現し SOS 発症を抑制しえただけでなく、肝切除後の残肝機能の維持も可能であった。OLP はすでに臨床で広く用いられている薬剤であることから、本研究により、SOS に対する治療戦略として、OLP の臨床応用が期待される。			

（論文審査の結果の要旨） 近年、新規抗癌剤の登場により、切除不能結腸直腸癌肝転移症例の治療成績は著明に改善した。その一方で、重篤な副作用の報告も見られている。Sinusoidal obstruction syndrome(SOS)はオキサリプラチン混合化学療法後にみられる肝障害であり、化学療法により縮小した腫瘍の外科的切除を妨げる因子となりうる。 本申請者は、臨床ですでに使用されている薬剤により SOS 発症予防を可能にすることを目的に本研究を行った。 SOS 発症起点が肝類洞内皮細胞障害にあることに注目し、モノクロタリン(MCT)を強制経口投与することにより作製される SOS ラットモデルに対して、近年内皮細胞保護作用を有することが報告されている phosphodiesterase III 阻害剤であるオルプリノン(OLP)を投与したところ、SOS の発症を抑制しえた。OLP 投与により、強力な細胞保護効果作用を持つ肝ヘムオキシゲナーゼ(HO)-1 発現・HO 酵素活性・リン酸化 Akt 発現誘導を認めたが、一方で OLP 投与ラットに HO 酵素阻害剤を投与すると、これらの発現誘導は抑制され、SOS 発症抑制効果もキャンセルされた。以上のことから、OLP による SOS 抑制効果に肝 HO-1 発現誘導が関与すると考えられた。さらに OLP は、SOS モデルラットに対する 70%肝切除の生存率を著明に改善させたことから、SOS 発症を抑制するだけでなく、安全な肝切除に寄与しうることが示された。 以上の研究は、現在臨床で使用されている薬剤により SOS 動物モデルに対する肝保護および肝機能維持を示したことから、今後の SOS 発症予防および対策に寄与するものと思われる。 したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 21 年 2 月 9 日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			