

	こいけ てるもと
氏 名	小池 輝元
学 位	博 士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第254号
学位授与の日付	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Pretreatment with olprinone hydrochloride, a phosphodiesterase III inhibitor, attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury via an anti-inflammatory effect (ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬である塩酸オルプリノンの前投与は、その抗炎症効果によりLPSによる肺障害を抑制する)
論文審査委員	主査 教授 樋口 宗史 副査 教授 林 純一 副査 教授 内藤 眞

博士論文の要旨

目的:急性肺障害は肺内への好中球の集積や、マクロファージによるサイトカイン産生などにより引き起こされる。選択的ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬である塩酸オルプリノンはその変力性と血管拡張効果に加えて、抗炎症効果とマクロファージの活性の抑制効果を持つ薬剤である。今回の検討においてはグラム陰性桿菌が産生するエンドキシンであるリポポリサッカライド(LPS)により引き起こされるラットの肺障害モデルを用いて、オルプリノンによる肺障害抑制効果につき検討した。

対象と方法:肺障害は、ラットへのLPSの経静脈的投与により惹起された。実験群は、生食を投与する群、オルプリノンを投与する群、デキサメサゾン投与する群、コントロール群の4群とし、いずれの群の薬剤もLPS投与30分前に腹腔内に投与した。LPS投与1時間後に血液検体を採取、6時間後に犠牲死とし血液検体と肺組織検体を採取しサイトカインの測定と組織学的検索を行った。もう1つの実験として、気管支肺胞洗浄(BAL)により採取した検体中のサイトカインの測定も行った。正常ラットのBAL溶液中のマクロファージを抽出し、LPSとオルプリノンまたはデキサメサゾンの存在下で培養し上清を採取、サイトカインの測定を行った。

結果:LPSを投与されたラットでは組織学的に肺胞中に好中球の浸潤を認め、血清中のTNF- α 、IL-6のような炎症性サイトカイン、IL-10のような抗炎症性サイトカインのいずれも増加していた。オルプリノンまたはデキサメサゾンの前投与はいずれも、LPSにより引き起こされた肺胞内への好中球の浸潤や、血清中のTNF- α 、IL-6の産生を抑制した。抗炎症性サイトカインであるIL-10についてはオルプリノン投与群のみにおいて増加していた。正常ラットの肺胞マクロファージの培養の実験においても同様の傾向がみられ、LPSとオルプリノンまたはデキサメサゾンの存在下で培養した群ではTNF- α 、IL-6の産生を抑制していたが、IL-10についてはオルプリノンの群でのみ増加していた。血清においても培養の上清についても、いずれもデキサメサゾン群ではIL-10の産生が抑制されていた。

考察: 選択的ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬である塩酸オルプリノン[®]は、変力性と血管拡張効果、気管支拡張効果の作用を持ち、臨床的には主にうっ血性心不全の治療等に使用されてきたが、最近の研究により抗炎症性の作用を持つことも明らかになってきている。他にも抗炎症性作用を持つ薬剤はいくつかあるが、選択的にホスホジエステラーゼⅢを阻害するのはオルプリノンのみである。よって、オルプリノンはリンパ球、単球、上皮細胞と比較してホスホジエステラーゼⅢを多く有するマクロファージを標的にするうえで有効な薬剤と考えられる。今回の検討により、抗炎症性サイトカインであるIL-10については、デキサメサゾン投与においては増加せず、オルプリノンの投与の際に増加しており、好中球の集積に対するオルプリノンの抑制効果の機序は、ステロイドと異なる機序であることが示唆された。IL-10は、肺における炎症に関して中心的な役割を持つマクロファージの活性に対する陰性のフィードバック効果を持つサイトカインであり、オルプリノン投与によるIL-10の増加は、急性肺障害の抑制効果における重要な要素であると考えられた。また、以前より、ホスホジエステラーゼは肺胞上皮の透過性に関与し、ホスホジエステラーゼ阻害による効果として血管透過性の亢進を抑制することが報告されている。今回の検討において、オルプリノンは、組織学的にもLPS投与による肺障害における肺胞内への好中球の集積を抑制しており、また以前の報告においても人工心肺下開心術後の肺水腫に対するオルプリノン投与による抑制効果についての報告もあることから、血管透過性に対するオルプリノン投与による抑制効果についても示唆された。

結語: LPS投与により誘発された肺障害は、オルプリノンの投与により、抗炎症性サイトカインであるIL-10の増加と炎症性サイトカインの抑制を伴って強く阻害された。今回の検討により、オルプリノン投与による肺障害の抑制には肺胞マクロファージに対する作用が強く関連し、またその機序はステロイド投与による抑制効果と異なる機序であることが示唆された。

(論文審査の要旨)

急性肺障害は肺内への好中球の集積や、マクロファージによるサイトカイン産生などにより引き起こされる。選択的ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬である塩酸オルプリノン(OLP)は強心作用と血管拡張効果の他に、抗炎症効果とマクロファージの活性の抑制効果を持つ。LPSによるラットの肺障害モデルを用いて、OLPの肺障害抑制効果につき検討した。肺障害をラットへのLPSの経静脈的投与により惹起させ、生食群、OLP群、デキサメサゾン(DEX)群、コントロール群の治療効果を判定した。血液、肺組織でのサイトカインの測定と組織学的検討を行った。また、正常ラットの肺胞マクロファージを抽出し、LPSとOLPまたはDEXの存在下で培養により、サイトカインレベルへの効果も調べた。

生食群では肺胞内に好中球の浸潤を認め、血清中のTNF- α 、IL-6のような炎症性サイトカイン、IL-10のような抗炎症性サイトカインのいずれも増加した。OLP群、DEX群はいずれも、好中球の浸潤、TNF- α 、IL-6の産生を抑制したが、IL-10はOLP群のみで増加した。肺胞マクロファージの培養の実験においても同様の効果を認めた。

LPS投与により誘発された肺障害は、オルプリノン投与により、IL-10の増加と炎症性サイトカインの抑制を伴って強く阻害されたことから、ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬オルプリノンが急性肺障害の治療に有用である可能性が示唆された点に、学位論文としての価値を認める。