

平成 21 年 4 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2006～2009
課題番号：18591978
研究課題名（和文） 核内酵素ポリ（ADP-リボース）シンセターゼ阻害による敗血症性ショックの治療戦略
研究課題名（英文） Strategy for treatment of septic shock by poly(ADP-ribose)synthetase inhibitor
研究代表者
三高 千恵子（MITAKA CHIEKO）
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授
研究者番号：20126254

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：敗血症性ショック、エンドトキシンショック、Poly(ADP-ribose)synthetase、炎症性サイトカイン

1. 研究計画の概要

敗血症性ショックは、感染によって引き起こされる重篤な全身性炎症反応で、サイトカインや NO が過剰に産生される。NO は superoxide と反応し毒性の強い peroxynitrite が生じこれが DNA を障害し poly(ADP-ribose)synthetase を活性化する。これにより細胞内の DNA や ATP が枯渇し細胞死にいたる。したがって、poly(ADP-ribose)synthetase を阻害することにより、敗血症性ショックの病態を改善することが期待できる。本研究では poly(ADP-ribose)synthetase 活性阻害薬である 3-aminobenzamide 腹腔内投与により、LPS と zymosan の腹腔内投与によるラット敗血症性ショックモデルにおける血行動態、サイトカイン産生、臓器障害に及ぼす影響を検討する。まず、3-aminobenzamide を前投与後に LPS と zymosan を腹腔内投与して、その効果を検討する。良い結果が得られたら、敗血症性ショックモデル作成後に 3-aminobenzamide を投与してその効果を検討する。

2. 研究の進捗状況

LPS+zymosan 群では、血圧低下、血中乳酸値上昇、代謝性アシドーシス、肺組織中の炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-6)の発現がみられたのに対し、3-aminobenzamide 前投与群では、血圧が維持され乳酸値上昇も軽度で、肺組織中の炎症性サイトカインの mRNA 発現も軽度だった。これらのことより、poly(ADP-ribose)synthetase 活性阻害によ

り全身性炎症反応が抑制され敗血症性ショックが改善されることが示唆された。

3. 現在までの達成度

3-aminobenzamide の前投与は、poly(ADP-ribose)synthetase 活性を阻害し、全身性炎症反応を抑制することが証明できた。したがって poly(ADP-ribose)synthetase 活性阻害により、敗血症性ショックを改善することから、poly(ADP-ribose)synthetase は敗血症性ショックを起こすメカニズムに重要な役割を果たしていることが示唆された。

4. 今後の研究の推進方策

前投与による効果は、メカニズムの解明には役立つものの、臨床の場で使えないため、今後は、3-aminobenzamide の後投与を検討する予定である。

5. 代表的な研究成果

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 2 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕