

平成 22 年 5 月 10 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・医歯学総合研究科・准教授
 研究者番号：20126254

研究成果の概要（和文）：敗血症性ショック時に活性化される 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できるかを検討した。ラット敗血症性ショックモデルにおいて、poly (ADP-ribose) synthetase 活性阻害薬である 3-aminobenzamide を投与したところ、全身性の炎症反応が軽減され、血行動態が改善した。これらのことから、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。

研究成果の概要（英文）：To investigate a strategy for treatment of septic shock, we administered 3-aminobenzamide, poly (ADP-ribose) synthetase inhibitor, in rat endotoxic shock model. 3-aminobenzamide reduced systemic inflammatory response and improved hemodynamics. These findings suggest that poly (ADP-ribose) synthetase plays an important role in mechanism of septic shock.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	900,000	0	900,000
2007 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
総計	3,500,000	780,000	4,280,000

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. 研究開始当初の背景

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 peroxinitrite 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。

2. 研究の目的

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した。

3. 研究の方法

SD ラットの腹腔内に pentobarbital を投与し麻酔、気管切開後、人工呼吸を施行した。頸動脈にカニューレを挿入し、動脈圧測定および採血を行った。

1) Control 群：生理食塩水を腹腔内投与

2) LPS+zymosan 群：LPS (3mg/kg) と zymosan(10 mg/kg)を腹腔内投与

3) 3-aminobenzamide+LPS+zymosan 群：3-aminobenzamide(10mg/kg)を腹腔内に前投与後、LPS と zymosan を腹腔内投与

4) LPS+zymosan+ 3-aminobenzamide:LPS と zymosan の腹腔内投与後に 3-aminobenzamide を投与。

4hr 観察した後に屠殺し、肺組織の炎症性サイトカインの出現や肺 wet/dry 比を検討した。

4. 研究成果

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。また、3-aminobenzamide後投与により、肺組織中の炎症性サイトカインの mRNA 発現は軽度で、血中 NOx(NO₂/NO₃)濃度も軽減できた。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。これらのことより、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。

5. 主な発表論文等

(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3件)

Mitaka C, Tsuchida N, Kawada K, Nakajima Y. A longer duration of polymyxin B immobilized fiber column hemoperfusion improves pulmonary oxygenation in patients with septic shock. Shock 32:478-483, 2009

Mitaka C, Kudo T, Jibiki M, Sugano N, Inoue Y, Makita K, Imai T. Effect of human natriuretic peptide on renal function in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. Crit Care Med 30:745-751, 2008

Mitaka C, Yokoyama K, Imai T. Nitric oxide

production is more prominent in off-pump than in on-pump coronary artery bypass surgery, Anaesth Intensive Care 35:505-509, 2007

〔学会発表〕(計4件)

22th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine, October 13, 2009, Vienna Austria

21th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine, September 23, 2008, Lisbon, Portugal

37th Critical Care Congress of Society of Critical Care Medicine, February 19, 2008, Hawaii, USA

20th Annual Congress European Society of Intensive Care Medicine, October 7, 2007, Berlin, Germany

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

三高 千恵子 (MITAKA CHIEKO)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・准教授

研究者番号: 20126254

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

研究者番号: