

学位授与番号：乙3092号

氏名：齋藤 桂介

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成26年6月25日

学位論文名：

高濃度酸素条件下でのアシネトバクター肺炎に対するプロシステインの保護的効果

主論文名：

Protective effect of procysteine on Acinetobacter pneumonia in hyperoxic conditions.

（高濃度酸素条件下でのアシネトバクター肺炎に対するプロシステインの保護的効果）

学位審査委員長：教授 水之江義充

学位審査委員：教授 嘉糠洋陸 教授 堀誠治

論文要旨

(2部提出)

論文提出者名	齋藤 桂介	指導教授名 桑野 和善
<p data-bbox="225 443 456 479">主論文題名</p> <p data-bbox="225 495 1412 622">“Protective effect of procysteine on Acinetobacter pneumonia in hyperoxic conditions” (高濃度酸素条件下でのアシネトバクター肺炎に対するプロシステインの保護的効果)</p> <p data-bbox="225 638 1091 674">The Journal of antimicrobial chemotherapy 2013;68(10):2305-10.</p> <p data-bbox="225 730 293 766">要旨</p> <p data-bbox="225 779 1412 976">目的:一般臨床において人工呼吸器装着下での肺炎は発症率、死亡率とも重要な問題である。館田らは高濃度酸素下レジオネラマウス肺炎モデルを作成⁶、高濃度酸素下で生存期間が短縮し、その原因として肺のアポトーシスが関与することを示した。菊地らは高濃度酸素下緑膿菌マウス肺炎モデルを作成し⁷、同モデルでも高濃度酸素下で生存期間が短縮することを示した。</p> <p data-bbox="225 987 1412 1104">アシネトバクター属は人工呼吸器肺炎において重要な病原体である。特に多剤耐性のアシネトバクター属の広がりが重大な問題となっている。我々はアシネトバクター肺炎モデルを作成し、抗酸化剤であるプロシステインの効果を検討した。</p> <p data-bbox="225 1149 1412 1308">方法:高濃度酸素下におかれたBALB/cマウスに経鼻的にアシネトバクターを投与した。示した時点での肺における細菌数、サイトカイン産生、病理組織学的所見を検討した。生存率におけるプロシステインの影響、肺内菌数、肺胞マクロファージの貪食機能を評価した。</p> <p data-bbox="225 1352 1412 1637">結果:感染マウスは高濃度酸素環境下で生存期間が著しく、減少した(P<0.001)。Day3において高濃度酸素下と正常酸素圧状況下のマウスとの間で肺内菌数と好中球集積に有意な違いを認めた。アシネトバクター属を感染させ、高濃度酸素環境においたマウスはDay3までにすべて死亡したが、プロシステイン治療は有意に生存を改善した(Day7の時点で60%の生存率 P<0.01)。プロシステイン治療はDay2,3の肺内菌数を減少させた。プロシステインで治療され、高濃度酸素環境においたマウスの肺胞マクロファージはFITCラベルされたビーズの取り込みが改善していた。</p> <p data-bbox="225 1682 1412 1798">結論:高濃度酸素はアシネトバクター肺炎マウスの死亡率を増加させ、プロシステインは高濃度酸素環境下におかれたマウスにおいて、肺胞マクロファージの貪食機能を増加させることにより、生存率を改善することをこれらの結果は示唆している。</p>		

論文審査の結果の要旨

齋藤桂介氏の学位請求論文は、主論文 1 編、副論文 2 編よりなり、主論文名は Protective effect of procysteine on *Acinetobacter pneumonia* in hyperoxic conditions. 「高濃度酸素条件下でのアシネトバクター肺炎に対するプロシステインの保護的効果」である。Journal of Antimicrobial Chemotherapy 68: 2305-10, 2013 に掲載された論文であり、内科学講座呼吸器内科桑野和善教授の指導による研究である。以下に学位申請論文の要旨と審査委員会における審査結果を報告する。

一般臨床において人工呼吸器装着下での肺炎（Ventilator-associated pneumonia : VAP）は発症率、死亡率とも重要な問題である。舘田らは高濃度酸素下レジオネラマウス肺炎モデルを作成、高濃度酸素下で生存期間が短縮し、その原因として肺のアポトーシスが関与することを示した。菊地らは高濃度酸素下緑膿菌マウス肺炎モデルを作成し、同モデルでも高濃度酸素下で生存期間が短縮することを示した。

アシネトバクターは人工呼吸器肺炎において重要な病原体である。特に多剤耐性のアシネトバクターの広がりが重大な問題となっている。齋藤氏はアシネトバクター肺炎モデルを作成し、抗酸化剤であるプロシステインの効果を検討した。

高濃度酸素下におかれた BALB/c マウスに経鼻的にアシネトバクターを投与した。経時的に肺における細菌数、サイトカイン産生、病理組織学的所見を検討した。生存率におけるプロシステインの影響、肺内菌数、肺胞マクロファージの貪食機能を評価した。

感染マウスは高濃度酸素環境下で生存期間が著しく、減少した ($P < 0.001$)。Day3 において高濃度酸素下と正常酸素圧状況下のマウスとの間で肺内菌数と好中球集積に有意な違いを認めた。アシネトバクターを感染させ、高濃度酸素環境においたマウスは Day3 までにすべて死亡したが、プロシステイン治療は有意に生存を改善した (Day7 の時点で 60%の生存率 $P < 0.01$)。プロシステイン治療は Day 2, 3 の肺内菌数を減少させた。

プロシステインで治療され、高濃度酸素環境においたマウスの肺胞マクロファージは FITC ラベルされたビーズの取り込みが改善していた。

以上の結果より、高濃度酸素はアシネトバクター肺炎マウスの死亡率を増加させ、プロシステインは高濃度酸素環境下におかれたマウスにおいて、肺胞マクロファージの貪食機能を増加させることにより、生存率を改善することが示唆された。

以上の論文に対して、平成 26 年 6 月 10 日、堀誠治教授、嘉糠洋陸教授のご臨席のもと、学位審査委員会は公開による口頭試問で行われた。席上、以下の質問があった。

- 1) 何故アシネトバクターを選んだか。
- 2) アシネトバクターの同定はしたのか。
- 3) VAP は単一菌による感染か、混合感染か。
- 4) VAP にウイルス性はないのか。
- 5) 実験マウスは性周期のないオスを使うことが多いが、何故メスを選んだか。
- 6) マウスの直接死因は何か。
- 7) プロシステインがプロシステインとしてはたらいているか、グルタチオンとしてはたらいているか。

齋藤氏はこれらの質問に的確に回答した。学位審査委員会は慎重審議の結果、本論文は学位論文として十分価値あるものと認めた次第である。