

# 平成17年度教員特別研究報告書

平成18年3月29日

## 研究テーマ

低酸素-再酸素化モデルによる虚血-再灌流障害の発症機序の解析とその制御法の開発

研究代表者 静岡県立大学短期大学部 第一看護学科 教授 古賀 震

## 研究の目的、成果及び今後の展望

### 研究目的

ショックや心筋梗塞、脳梗塞、肺梗塞の治療後に発症する虚血-再灌流障害は非常にポピュラーかつ臨床的に重要な疾患であるがその機序については不明な点が多い。我々はこれまでの研究から臓器障害は血管内皮細胞の機能障害、破綻が主因という事実が明らかになってきた。今回、嫌気性細菌培養に使用される嫌気性チャンバー(hypoxia chamber)を利用し、混入する酸素を少量の水素を用いてバナジウム触媒で反応除去するシステムを導入した。分離培養した血管系細胞、血液系細胞をこのシステムのもとでこれまでにない、実際の臨床病態に非常に近い低酸素環境下(Hypoxia:P02=20-14 torr、虚血状態)に暴露しその後で通常酸素状態(再酸素化:Reoxygenation, 大気の通常酸素下 Normoxia:CO2 incubator 95% Air, 5% CO2, 細胞培養液中の P02=140-147 torr、再灌流状態)に戻して、低酸素-再酸素化(H-R)モデルによる虚血-再灌流(Ischemia-Reperfusion:I-R)状態の細胞障害(cell & tissue)の発症機序の解析とその制御法の開発を特に白血球と血管系細胞との相互作用において行った。この研究は画期的な実験システムを導入している点で極めて稀であり独創性がある。

### 成果

1. 血管内皮細胞(EC)は血管平滑筋細胞(SMC)と比較して有意に低酸素(H)環境下に対して強い生命力を有していた。
2. ECをH下に曝すと時間依存性に血管の透過性が亢進し、その原因には細胞内 cyclic AMP(cAMP)の低下の関与が示唆された。
3. そのH下による血管透過性亢進は外からcAMPの誘導体かあるいはcAMPを上昇させる薬剤(ステロイド剤など)を添加することで抑制する事が出来た。
4. ヒト末梢血より分離培養した単核球をHに曝した後R下に置くとその培養液中のIL-1の産生が有意に亢進した。また同時に活性酸素産生も亢進が認められた。
5. さらに抗酸化剤(BHA, BHT, allopurinol)等を添加するとIL-1の産生は用量依存性に抑制された。また同時に血管内皮上に接着分子が誘導されている事も明らかとなった。

### 今後の展望

今回の研究結果からピュアな実験系で細胞障害、臓器障害の機序が明らかとなりつつあり、また障害のルートを断ち切る薬剤を添加する事で障害を抑制できる可能性が明らかとなった。今後はさらに詳細な実験を施行後、動物を用いたH-Rモデルつまり虚血-再灌流(Ischemia-Reperfusion:I-R)障害の動物モデルを再現し、出来れば実際の臨床応用まで広げたい。その結果から臓器障害発症の機序を解明し、臨床における予防法や的確な治療法開発の重要な糸口になると考えられる。