

坂口 達馬 氏の学位審査結果の要旨

主査：中邨 智之

副査：野村 昌作、岡崎 和一

レボシメンダン (Levosimendan) は欧州で使われる心不全治療薬であるが、抗炎症作用をもつことから敗血症への応用が試みられている。本研究では、拡大肝切除後の敗血症モデルとして70%肝切除後にLPSを投与したラットを用い、レボシメンダンの効果を検討した。レボシメンダンは用量依存的にラットの生存率を上昇させるとともに、血中 $\text{TNF } \alpha$ 、 $\text{IL-1 } \beta$ 、 IL-6 を低下させ、肝臓における iNOS 、 $\text{TNF } \alpha$ 、 $\text{IL-1 } \beta$ 、 IL-6 の mRNA 発現も低下させた。培養肝細胞を $\text{IL-1 } \beta$ で刺激する系では、レボシメンダンは NO 産生を抑制し、 iNOS 遺伝子プロモーター活性を低下させた。これらより、今回のモデルにおけるレボシメンダンの効果は NO 産生抑制によるものが含まれると考えられた。これが既知のレボシメンダンの標的分子 (PDE3 など) に対する作用で説明できるかどうかは今後の課題として残された。本研究は、肝切除術後の敗血症に対する新たな治療の可能性をドラッグリポジショニングにより見いだしたものであり、学位に値する。