

氏 名（本籍）	まつ 松	だ 田	かず 和	ひさ 久
学位の種類	博 士（医 学）			
学位記番号	医 博 第 2 2 3 6 号			
学位授与年月日	平 成 17 年 3 月 25 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻			
学位論文題目	重症急性膵炎時のショックにおける内因性カンナビノイドの関与			

（主 査）

論文審査委員	教授 松 野 正 紀	教授 下瀬川	徹
	教授 加 藤 正 人		

論文内容要旨

背景と目的

カンナビノイドとは大麻の薬効成分のことであり、内因性カンナビノイドとしては Anandamide (arachidonylethanolamide, AEA) 等がある。近年、この内因性カンナビノイドが敗血症性ショックのメディエーターの1つであることが明らかとなった。急性膵炎の病態には不明な点も多いが、急性膵炎と内因性カンナビノイドとの関連は全く明らかにされていない。そこで、両者の関連を明らかにすることを目的とした。

方法

Wistar 系雄性ラットを用い、急性膵炎モデル（軽症；Caerulein 膵炎，重症；5%タウロコール酸膵炎）を作成した。膵炎作成後に血漿 Anandamide 値を Liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) 法を用いて測定した。さらに、重症モデルに対し CB1 受容体拮抗薬 (AM 251) 投与を行い、膵局所の所見や平均動脈圧および生存率の変化等を観察した。また、重症モデルに対する PMX-DHP (direct hemoperfusion with polymixin-B immobilized fiber) の効果についても検討した。

結果

軽症、重症膵炎群ともに血漿 Anandamide 値は上昇したが、重症群では軽症群に比べて血漿 Anandamide 値は有意に高値を示した。(正常ラット：284.4±27.4 pg/ml, 軽症 (12 時間後)：387.4±2.0 pg/ml, 重症 (12 時間後)：597.0±48.2 pg/ml, $p < 0.05$ v. s. 軽症群)。さらに、重症急性膵炎誘導後に CB1 受容体拮抗薬を投与したところ、膵局所の所見に変化はみられず、白血球数、ヘマトクリット、血清アミラーゼ、IL-6 の比較でも有意差を認めなかったが、平均動脈圧および生存率では有意な改善がみられた。PMX-DHP では、組織所見や生存率の明らかな改善効果は認めなかったが、循環動態において改善傾向を認めた。

結語

内因性カンナビノイドは重症急性膵炎時のショックに関与しており、内因性カンナビノイドの制御が生存率の改善につながる可能性が示唆された。

審査結果の要旨

背景と目的：カンナビノイドとは大麻の薬効成分のことであり、内因性カンナビノイドとしては Anandamide (arachidonylethanolamide, AEA) 等がある。近年、この内因性カンナビノイドが敗血症性ショックのメディエーターの1つであることが明らかとなった。急性膵炎の病態には不明な点も多いが、急性膵炎と内因性カンナビノイドとの関連は全く明らかにされていない。そこで、両者の関連を明らかにすることを目的とした。

方法：Wistar 系雄性ラットを用い、急性膵炎モデル（軽症；Caerulein 膵炎，重症；5%タウロコール酸膵炎）を作成した。膵炎作成後に血漿 Anandamide 値を Liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) 法を用いて測定した。さらに、重症モデルに対し CB1 受容体拮抗薬 (AM 251) 投与を行い、膵の局所所見や平均動脈圧および生存率の変化等を観察した。また、重症モデルに対する PMX-DHP (direct hemoperfusion with polymyxin-B immobilized fiber) の効果についても検討した。

結果：軽症、重症膵炎群ともに血漿 Anandamide 値は上昇したが、重症群では軽症群に比べて血漿 Anandamide 値は有意に高値を示した。(正常ラット：284.4±27.4 pg/ml, 軽症 (12 時間後)：387.4±2.0 pg/ml, 重症 (12 時間後)：597.0±48.2 pg/ml, $p < 0.05$ vs. 軽症群)。さらに、重症急性膵炎誘導後に CB1 受容体拮抗薬を投与したところ、膵局所の所見に変化はみられず、白血球数、ヘマトクリット、血清アミラーゼ、IL-6 の比較でも有意差を認めなかったが、平均動脈圧および生存率では有意な改善がみられた。PMX-DHP では、組織所見や生存率の明らかな改善効果は認めなかったが、循環動態において改善傾向を認めた。

結語：内因性カンナビノイドは重症急性膵炎時のショックに関与しており、内因性カンナビノイドの制御が病態の改善につながる可能性が示唆された。

本研究は、急性膵炎、特に重症膵炎の病態におけるカンナビノイドの一員であるアナンダマイドの役割について検討した初めての研究である。興味ある事象を捉えており、十分に学位に値すると評価された。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。