氏名（生年月日）	北楯祥子（昭和51年6月12日）
本籍	山形県
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第４６４号
学位授与の日付	平成２７年３月２６日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学位論文題目	**アミオダロン肺障害発症への肺サーファクタントリン脂質合成亢進の関与**
論文審査委員	主査　上田善道
	副査　岩淵邦芳
	梶波康二

論文審査結果の要旨

アミオダロンは，難治性不整脈の治療に有用な抗不整脈薬である。しかし，その副作用，特に重症化も来す肺障害が問題であり，その機序の解明とそれに基づく予防法の確立は臨床上重要な研究課題である。アミオダロンはヨードを含む分子量 682 kilodalton の分子で，リン脂質過剰症との関連が推定されている親水性・親油性両親媒性性質を有する。アミオダロン肺障害では，肺胞マクロファージ細胞質の泡沫化と肺組織中のリン脂質量の増加を特徴とする。アミオダロン肺障害発症の機序に関し，肺胞マクロファージの lysosomal phospholipase A2 をはじめとするリン脂質分解系の抑制がこれまで報告されている。申請者は，肺サーファクタントの主成分がホスファチジルコリンを中心とするリン脂質であり，II 型肺胞上皮細胞で多量に産生・分泌された後，肺胞マクロファージにより貪食・分解されることに注目し，「II 型肺胞上皮細胞でのサーファクタントリン脂質の産生亢進がアミオダロン肺障害の発生に関わっているのではないか」という仮説をたて，その実証に向け研究を行った。

Reasor MJ ら（1988）の方法に準拠し，ラットを用い 100 mg/kg/日４週と 200 mg/kg/日２週の経口胃管投与により２種のアミオダロン肺障害モデルを作製した。気管支肺胞洗浄液と肺組織での肺胞マクロファージ細胞質の泡沫化と間質性肺炎所見，肺組織中のリン脂質量の増加など，これまでヒトならびに実験動物におけるアミオダロン肺障害で報告されている所見を確認し，今回作製したラットモデルのアミオダロン肺障害モデルとしての妥当性を検証した。

アミオダロン投与 II 型肺胞上皮細胞におけるリン脂質，特にサーファクタントの主成分であるホスファチジルコリンの合成亢進を，単離 II 型肺胞上皮細胞を用いた合成能の

解析と肺組織におけるホスファチジルコリン合成２経路の酵素遺伝子の発現定量解析ならびにリン脂質分画の定量解析により示した。肺サーファクタントに特異的なホスファチジルグリセロール分画の増加と単離及び肺組織中 II 型肺胞上皮細胞の貯留小胞構造の増大も，アミオダロンによる II 型肺胞上皮細胞におけるサーファクタントリン脂質の産生亢進を支持した。肺障害実験モデルとして確立されているブレオマイシン肺障害では，II 型肺胞上皮細胞でのリン脂質産生は低下するという情報から，今回認めたサーファクタントリン脂質の産生亢進は，アミオダロンに特徴的な現象である可能性を考察した。

アミオダロンによる II 型肺胞上皮細胞におけるリン脂質産生亢進に関わる分子機構，リン脂質産生抑制によるリン脂質産生亢進の肺障害への関与の実証，サーファクタント蛋白産生との解離など今後解明すべき課題は残るが，今回の研究成果はアミオダロン肺障害発症に関するこれまでにない新たなデータであり，今後の予防法の確立に向けた貴重な情報となることが期待される。

以上により，本論文は博士(医学)の学位を授与するに値するものと認められる。

（主論文公表誌）

金沢医科大学雑誌，Vol.40，№1，2015