OUKA
Osaka University Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Adrenomedullin is Upregulated in Nitrofen-induced Fetal Pulmonary Hypoplasia |
| Author(s) | 神山, 雅史 |
| Citation | 大阪大学, 2005, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/45455 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

| | |
|---|---|
| 氏名 | 神山雅史（かみやまふみ） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士（医学） |
| 学位記番号 | 第 19314 号 |
| 学位授与年月日 | 平成17年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科生体統合医学専攻 |
| 学位論文名 | Adrenomedullin is Upregulated in Nitrofen-induced Fetal Pulmonary Hypoplasia<br>（ナイトロフェン投与胎仔肺低形成ラットにおけるアドレノメデュリンの発現） |
| 論文審査委員 | （主査）<br>教授 福澤 正洋<br>（副査）<br>教授 松田 暉　教授 大薗 恵一 |


## 論文内容の要旨

［目的］

先天性横隔膜ヘルニア（以下 CDH）は、近年の出生前診断の進歩とともに重症例が増加している。中でも高度の肺低形成を合併した場合の予後は、様々な治療法が進歩したにもかかわらず依然不良である。肺の発育を主眼においた治療法はいまだ確立されておらず、高度肺低形成を合併した CDH の治療法の研究は、胎生期あるいは新生児期にいかに効率よく肺の発育を促進させるかという点に集約されつつある。高度肺低形成を合併した CDH の動物実験モデルとしては、ナイトロフェン（Nitrofen）投与によるラット CDH モデルが広く用いられているが、同モデルにおける肺低形成の発生機序についてはいまだ解明されていない。当初強力な血管弛緩性ペプチドとして発見されたアドレノメデュリン（Adrenomedullin、以下 AM）には細胞分化や細胞増殖などの生理活性を有することが近年発見された。胎児肺においても胎生後期にかけて呼吸上皮細胞、血管内皮細胞などでその発現が増加することから、AM が肺の発生過程に関与していることが示唆されている。そこで私は、AM が Nitrofen 投与ラットの CDH モデルにおける肺低形成の病態発生に関与するとの仮説を立て、Nitrofen 投与胎仔肺低形成ラットにおける AM の発現について研究を行った。

［方法］

妊娠 9.5 日の SD ラット母獣（満期胎齢：22 日）にオリーブ油に溶解した Nitrofen 100 mg を経管投与し、胎生 16.5 日、19 日、21 日および生直後に胎仔肺を採取した。また胎生 19 日には肺に加えて胎仔の胎盤、肝、心、腎も摘出した。妊娠 9.5 日の母獣にオリーブ油のみを投与したものを対照群、Nitrofen を投与したが横隔膜欠損を生じなかったものを Nitrofen 群、Nitrofen を投与して横隔膜欠損を生じたものを Nitrofen＋CDH 群と定義した。各群における体重に対する肺および臓器の重量比（肺体重比および臓器体重比）、肺および各臓器内の AM 濃度、肺内の AM mRNA 発現量を測定して比較した。AM 濃度は Radioimmunoassay（RIA）法、AM mRNA 発現量は定量的 RT-PCR 法を用いて測定した。また、免疫組織染色を用いて AM 発現の局在を比較した。統計学的解析は one-way ANOVA を用いた。有意差検定は Scheffé's post-hoc analysis にて行い、有意水準は $p<0.05$ とした。

免疫染色のスコアリングの検定は Mann-Whitney's U-test を用いた。

［ 成績 ］

臓器体重比（胎生 19 日）は、胎盤、心、腎においては 3 群間に有意差は認めなかったが、肺および肝では Nitrofen 群および Nitrofen＋CDH 群共に対照群に比し低値であった。また肺体重比は、Nitrofen 群および Nitrofen＋CDH 群において、胎生 16.5 日、19 日、21 日、生直後を通じて、対照群に比し低値であり、Nitrofen 投与により肺低形成を来していたことが示された。各臓器の AM 濃度（胎生 19 日）は、胎盤、肝、心、腎では 3 群間に有意差を認めなかったが、肺では Nitrofen 群および Nitrofen＋CDH 群共に対照群に比し高値であった。

肺の AM 濃度の推移の検討では、胎生 16.5 日では各群間に有意差を認めなかったが、胎生 19 日、21 日では Nitrofen 群および Nitrofen＋CDH 群において、対照群に比し高値を示した。

AM 濃度の差が最大であった胎生 19 日では、肺の AM mRNA の発現量は Nitrofen 群および Nitrofen＋CDH 群において対照群に比し高値を示し、Nitrofen 投与によって AM の発現が upregulate されていることが明らかとなった。

免疫組織染色では、AM は Nitrofen 群および Nitrofen＋CDH 群の呼吸上皮細胞で対照群より強く発現していた。

［ 総括 ］

Nitrofen 投与胎仔肺低形成ラットにおいては、肺低形成をきたすと同時に、胎生後期にかけて AM の発現が upregulate されて亢進していることが明らかとなった。

これらの結果より AM が CDH における肺低形成の病態発生に関与している可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

先天性横隔膜ヘルニアにおける高度肺低形成を合併する症例の予後は、様々な治療法の進歩にもかかわらず依然不良である。肺の発育を主眼においた治療法は未だ確立されておらず、本病態に対する治療法の研究は、胎生期あるいは新生児期にいかに効率よく肺の発育を促進させるかという点に集約されつつある。本研究では、高度肺低形成を合併した先天性横隔膜ヘルニアの動物実験モデルであるナイトロフェン投与胎仔肺低形成ラットにおいて、肺の発生過程に関与していることが示唆されているアドレノメデュリンの発現が胎生後期にかけて亢進していることが明らかとなった。これらの結果よりアドレノメデュリンが先天性横隔膜ヘルニアにおける肺低形成の病態発生に関与している可能性が示唆された。

本研究は胎児薬物治療という新しいカテゴリーの端緒となりうる研究と位置づけられ、学位に値するものと認められる。