

論文の内容の要旨

論文題目

The Roles of Heme Oxygenase in the Pulmonary Circulation under Hypoxia—An Analysis Using Gene transfer technique

和訳

低酸素下肺血管循環に対する heme oxygenase の役割につ

いて—遺伝子導入法を用いた検討

指導教官 木村 哲 教授
東京大学大学院医学系研究科
平成八年四月入学
医学博士課程
内科学専攻
氏名 郭 黎莎

(背景および方法)低酸素下では肺血管抵抗が上昇しそれが多くの慢性および急性疾患の病態を悪化させる要因となっている。heme oxygenaseは低酸素や酸化ストレス等により多くの細胞において誘導されることが明らかになっている。Heme oxygenaseはhemeを分解してCO(一酸化炭素)を生成する。このCOはNOと同様にcGMPを上昇させ。その経路を介して血圧降下作用、血管拡張作用を有すると考えられている。本論文における研究において急性低酸素血症における肺血管の抵抗上昇に対するheme oxygenaseの役割をラットに対

して遺伝子導入を行うことにより検討した。

ラットHeme oxygenase-1遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターをラット気管より注入heme oxygenaseを発現させて5日後に実験を行った。麻酔下においてレスピレーター管理下でnormoxia、およびhypoxia(O_2 10%)における肺血圧、体血圧、心拍出量をモニターした。

またラット肺動脈を摘出しex vivoにおいて遺伝子導入を行い、肺血管のphenylephrineに対する発生張力をoxygenation(O_2 95%, CO_2 5%)およびhypoxia (O_2 1%, N_2 94%, CO_2 5%)の条件にて検討した。

(結果)adenovirusの遺伝子の気管支内注入により肺の小血管まで及ぶ遺伝子の導入が可能であることをLacZを用いた検討で確認した。Heme oxygenase 1 virus vectorの導入によりこの蛋白の肺における高度の発現をwestern blottingおよびactivity assayにて確認した。

麻酔呼吸器管理下においてコントロールラット (Null adenovirus もしくはLacZ adenovirus) の肺血管抵抗は低酸素下で倍増し、肺体血圧比は上昇、心拍出量は下降した。一方heme oxygenase 1 の遺伝子導入ラットでは低酸素下での肺血管抵抗の上昇および、肺体血圧比の上昇が抑制され心拍出量の下降も認めなかった(Fig1, 2)。

Heme oxygenase-1 の酵素活性の阻害薬である zinc protoporphyrinの前投与はheme oxygenase-1 adenovirus vectorの遺伝子導入の効果を抑制した。以上より in vivoにおける低酸素下の肺血管抵抗の上昇に対してheme oxygenase-1は抑制的に作用していることが明らかになった。(Fig1,2)

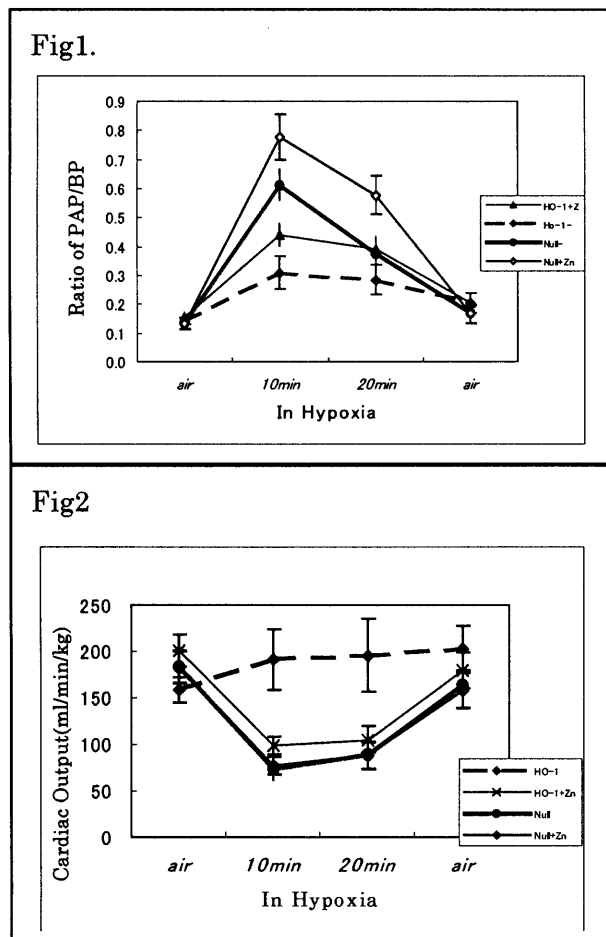
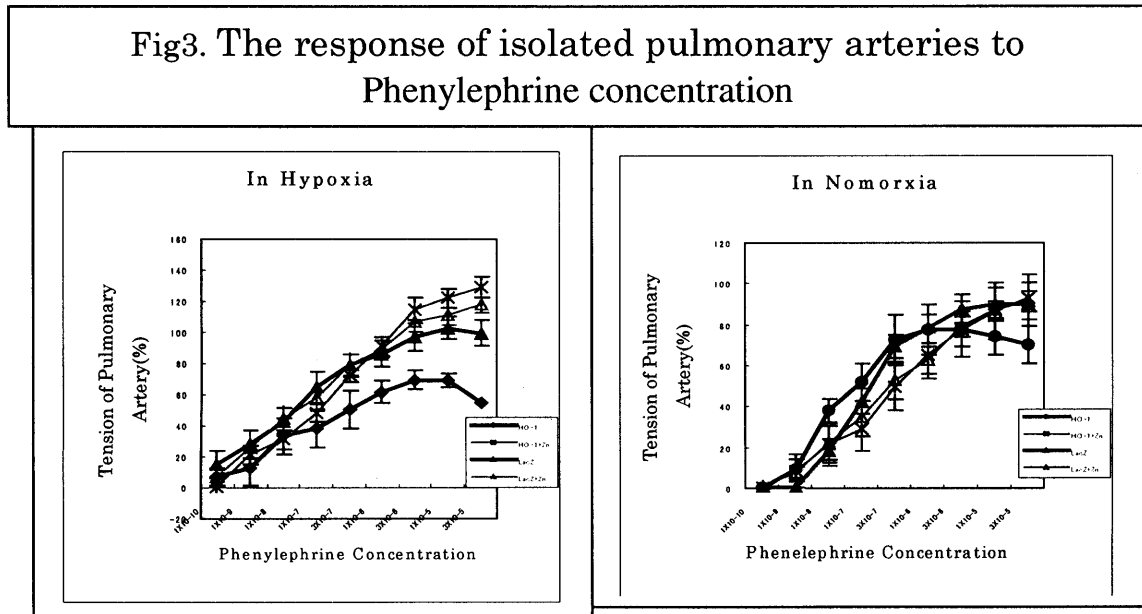


Fig1. 2 .
 PAP/BP—肺動脈圧/体動脈圧
 Cardiac Output—心拍出量

HO-1 : heme oxygenase-1 の遺伝子導入群。
 HO-1 +Zn : heme oxygenase-1 の遺伝子導入後、inhibitor の Zn protoporphrin を注射したラット群。
 Null: Null の遺伝子導入群。
 Null + Zn : Null の遺伝子導入後、inhibitor の Zn protoporphrin を注射したラット群。

ラットの摘出肺動脈の発生張力はoxygenation下では LacZ Virus と heme oxygenase-1 の遺伝子導入群との間には意差はなかったが、hypoxiaにおいてはheme oxygenase-1の遺伝子導入群のほうが有意に

発生張力が低下していた。すなわち低酸素下ではheme oxygenase-1は肺血管の張力発生を抑制する傾向があることが明らかになった (Fig3)。



(考察および結語)

hypoxia は肺の血管抵抗を上昇させることはよく知られた現象である。また低酸素血症においては heme oxygenase-1 の反応性の発現はすでに報告されている。今回われわれの adenovirus を用いた検討の結果 heme oxygenase-1 は低酸素による肺血管の抵抗の上昇を抑制することを明らかにした。摘出血管の検討も含め、heme oxygenase-1 は低酸素下の肺血管床の循環を維持する保護効果があることが明らかになり、将来的に低酸素などによる肺高血圧症および多くの慢性、急性疾患の予防と治療に応用する可能性があることが示唆された。