

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 郭 黎莎

本論文は低酸素下肺血管循環に対する heme oxygenase1 の役割について遺伝子導入法を用いて検討したものであり下記の結果を得ている。

- 1) ラット Heme oxygenase1 (HO-1) および LacZ 遺伝子を組み込んだアデノウィルスベクターをラット気管より注入遺伝子を発現させその結果、目的遺伝子の肺の小血管、肺胞にまで及ぶ遺伝子の導入が可能であることを確認した。
- 2) 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が、遺伝子導入5日後に実験を行い麻酔下においてレスピレーター管理下で normoxia、および hypoxia における肺血圧、体血圧、心拍出量をモニターしたところコントロールラット (Null adenovirus もしくは LacZ adenovirus 導入ラット) 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 HO-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。HO-1 の酵素活性の阻害薬である zinc protoporphyrin の前投与は HO-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 HO-1 は抑制的に作用していることを明らかにした。
- 3) 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 および hypoxia の条件にて検討し、ラットの摘出肺動脈の発生張力は oxygenation 下では LacZ virus と HO-1 の遺伝子導入群との間には有為差はなかったが、hypoxia においては HO-1 の遺伝子導入群のほうが有為に発生張力が低下していた。また zinc protoporphyrin の存在下ではこの HO-1 の効果は抑制された。すなわち低酸素下では HO-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した。

以上の結果、本論文は遺伝子導入法を利用することで HO-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、HO-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

した。HO-1の肺での誘導は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、将来臨床治療に貢献する知見と考えられるので、学位の授与に値するものと考えられる。