

審査の結果の要旨

氏名 宇津木 忠仁

本研究では、先天性横隔膜ヘルニアの予後を左右する肺低形成の病態を評価することを目的としている。病態の評価には胎仔肺の成熟度と相関のある肺サーファクタントリン脂質の濃度を特異性の高いモノクローナル抗体を用いて測定している。測定は正常ラットの胎仔肺およびニトロフェンで誘導される先天性横隔膜ヘルニアラットの胎仔肺を対象として行われ、肺サーファクタントの定量的解析と組織内の局在を検討したものであり、下記の結果を得る。

- 1.マウス IgM モノクローナル抗体 VJ-41 はスフィンゴミエリン(Sm と略)および飽和脂肪酸含有ホスファチジルコリン(DSPC と略)であるジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリンと特異的に反応し、不飽和脂肪酸をもつホスファチジルコリン、およびその他のリン脂質と全く反応しなかったため、DSPC および Sm の高感度定量への応用が可能であった。
- 2.正常胎仔ラットの肺では、胎齢 12 日目で DSPC および Sm は合成されており、胎齢 16 日から 18 日目にかけて急激に増加した。しかし、肺内の DSPC は羊水中へほとんど分泌されなかった。

ニトロフェンを妊娠ラットに経口投与することで得られた先天性横隔膜ヘルニア胎仔の低形成肺における DSPC および Sm の濃度と検討し、肺組織内における DSPC および Sm の局在を検討した。以下に実験結果を示す。

- 1.ニトロフェン投与群ではヘルニアの有無にかかわらず左右肺のそれぞれの肺重量/体重比は対照群に対して有意に減少していた。先天性横隔膜ヘルニア胎仔ラットの左右の肺はともに重量的発育不全が顕著であり、ヘルニアと同側の肺のみならず反対側の肺も低形成であった。
- 2.胎齢 20 日目のニトロフェン投与群の胎仔ラットの肺の DSPC は横隔膜ヘルニアの有無にかかわらず対照群より減少していた。しかし、胎齢 18 日目の正常胎仔ラット肺の DSPC よりは増加しており、DSPC の合成系は抑制されていなかった。
- 3.肺組織像において、対照群では肺胞腔が十分に拡張しており、DSPC および Sm が肺胞表面に一様に広く分布していた。一方、ニトロフェン投与群では肺胞腔が狭小化しており、DSPC および Sm の肺胞表面への分泌は認められなかった。

以上より、ニトロフェンは肺サーファクタントの生合成を抑制しておらず、ニトロフェン投与群では在胎後期にサーファクタント生合成される可能性があることが示唆された。また、胎仔ラットでは肺内の DSPC は羊水中に分泌されにくいため、羊水中の DSPC は胎仔肺の成熟度の評価には適していないことが明らかとなった。組織学的には、ニトロフェン投与群の胎仔の両側肺は形態的な肺低形成の所見に一致した。免疫組織染色において、ニトロフェン

投与群では、サーファクタントが肺胞腔内には認められなかったことより、ニトロフェンは肺胞上皮細胞内でのサーファクタントの合成系は抑制しないが、サーファクタントの肺胞上皮細胞外への分泌過程を抑制していると結論される。本論文は、先天性横隔膜ヘルニアのラットモデルを用いて、これまで未知であった肺低形成における肺サーファクタントの生合成能と肺組織での局在を明らかにし、ヒト先天性横隔膜ヘルニアの予後を左右する低形成肺の病態の解明に重要な貢献をなすものと考えられ、学位授与に値するものである。