

学位授与番号：甲 1 0 1 0 号

氏 名：梶村 いちげ

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 3 月 23 日

学位論文名：

リポ多糖はプロスタグランジン E2 ではなく、誘導型一酸化窒素合成酵素を介して動脈管閉鎖遅延を惹起する

主論文名：

**Lipopolysaccharide delays closure of the rat ductus arteriosus by induction of inducible nitric oxide synthase but not prostaglandin E2.**

（リポ多糖はプロスタグランジン E2 ではなく、誘導型一酸化窒素合成酵素を介して動脈管閉鎖遅延を惹起する）

学位審査委員長：教授 井田博幸

学位審査委員：教授 竹森重 教授 森田紀代造

# 論文要旨

論文提出者名	梶村 いちげ	指導教授名	南沢 享
--------	--------	-------	------

Lipopolysaccharide delays closure of the rat ductus arteriosus by induction of inducible nitric oxide synthase but not prostaglandin E<sub>2</sub>

(リポ多糖はプロスタグランジン E<sub>2</sub>ではなく、誘導型一酸化窒素合成酵素を介して動脈管閉鎖遅延を惹起する)

Ichige Kajimura, Toru Akaike, Susumu Minamisawa. *Circulation Journal* (in press).

動脈管 (DA) は、大動脈と肺動脈の間の短絡血管で、出生後、呼吸開始とともに閉鎖し始め、通常数日以内に閉鎖する。これが閉鎖しない疾患が動脈管開存症 (PDA) であり、特に早期産児、低出生体重児で問題となる。さらに生後、敗血症を合併した症例においては閉鎖遅延、もしくは一旦閉鎖した動脈管が再開通し、これが全身状態の悪化を招き、致命的となりうる。

動脈管閉鎖は、動脈管平滑筋細胞の収縮から始まり (機能的閉鎖)、続いて内膜肥厚 (解剖学的閉鎖) が起こる。機能的閉鎖は出生後の酸素分圧上昇、胎盤から分泌されていた PGE<sub>2</sub> の減少、endothelial nitric oxide synthase (eNOS) の減少に伴う NO の減少などによる。解剖学的閉鎖は、慢性的 PGE<sub>2</sub> によって刺激された prostaglandin E<sub>2</sub> 受容体 EP4 が hyaluronic acid synthase 2 (HAS2) を介してヒアルロン酸を増加させ、これが動脈管平滑筋細胞の遊走を促進し、結果として内膜肥厚が促進される。

今回私は、感染症に惹起された動脈管開存症の実験動物モデルをリポ多糖 (LPS) を使用して確立し、動脈管が開存する詳細な分子機序を検討した。LPS を投与された妊娠ラットから娩出された新生仔ラットでは動脈管閉鎖が遅延した。対照群と比べ LPS を投与された妊娠ラットから娩出された新生仔ラット動脈管では、組織学検査上内膜肥厚やヒアルロン酸の発現に変化はなく、定量的 RT-PCR 解析上 HAS2 や COX2、EP4 の発現に変化はなかった。一方、定量的 RT-PCR 解析上 TNF  $\alpha$  と iNOS の発現は高値であった。また、LPS を投与された妊娠ラットから娩出された新生仔ラットへの一酸化窒素合成酵素阻害剤である L-NAME の投与は、動脈管の閉鎖遅延を抑制した。

以上の結果より、本研究では、LPS により惹起された感染症は動脈管開存症を引き起こし、この動脈管の開存は、機能的閉鎖機序に関与し、PGE<sub>2</sub>-EP4 のシグナル伝達経路でなく、TNF  $\alpha$  と iNOS を介した一酸化窒素の経路が主要な原因であることを明らかにした。一酸化窒素合成酵素阻害剤が、感染症に伴う未熟児動脈管開存症の治療薬となりうる可能性を示した。

## 論文審査の結果の要旨

学位論文は主論文1編からなり、主論文は「Lipopolysaccharide delays closure of the rat ductus arteriosus by induction of inducible nitric oxide synthase but not prostaglandin E2」と題する英語論文で細胞生理学講座南沢享教授のご指導により作成され、Circulation Journalに掲載されています。

以下、学位論文の要旨と審査結果について記載します。

動脈管は胎児循環の一つであり、通常、出生後に閉鎖する。しかし、早産児では血中の酸素分圧上昇によるプロスタグランジン E2 受容体を介した反応が不良のため動脈管が閉鎖せず、高率に動脈管開在症（PDA）という病態を生じる。そして児が感染症を併発すると PDA 合併率が高くなることが臨床的に明らかにされている。

そこで梶村氏は母体ラットにリポ多糖を投与し、炎症を惹起させ、感染症による動脈管閉鎖遅延の機序を明らかにする目的で本研究を行なった。その結果、母体にリポ多糖を投与した場合、胎盤に炎症が認められ、新生児ラットには動脈管閉鎖遅延が起こり、その機序はプロスタグランジン E2 受容体を介したものではなく、誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）によるものであることが明らかになった。

平成28年2月26日、竹森重教授、森田紀代造教授の出席のもと公開学位審査会を開催し、梶村氏による研究概要の発表に引き続き、口頭試験を行なった。席上、

- 1、 動脈管閉鎖遅延が炎症特異的に生じている根拠
- 2、 胎盤と胎児の炎症の関係を示すデータ
- 3、 解剖学的に検討している動脈管/大動脈比の正確性
- 4、 感染モデルとしてのリポ多糖腹腔内投与の妥当性
- 5、 リポ多糖の投与時期・投与量の決定法
- 6、 娩出後の新生児ラットの経皮酸素分圧濃度
- 7、 iNOS 阻害剤の臨床応用の可能性
- 8、 満期産ラットを用いている点に関する問題点

などについて質疑応答があった。

その後、竹森教授、森田教授と審議した結果、本論文は動物モデルを用いて感染症による動脈管閉鎖遅延の原因を実験的に明らかにした点で意義があり学位論文として十分な価値があると認めた次第である。