

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

攪上 詩織

主論文の題目
および
掲載審査委員名

題目 母体ラットのビタミンA摂取不足が胎仔肺へ及ぼす影響

掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 2013 ; 41 : 195-204

主査 宮澤 輝臣

副査 田中 守

副査 高木 正之

[論文の要旨・価値]

ビタミンAはretinoid signaling pathway (RSP)において、核内受容体のシグナル分子として遺伝子の発現を転写レベルで制御し、生体内の細胞の増殖、分化誘導、成長など重要な役割を担い、肺発達においても重要な役割を果たす。胎児期は全妊娠期間中ビタミンA摂取を母体からの供給に依存しているが、胎児のRSPに関しては明確に解明されていない点も多い。RSPの調整因子に chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II (COUP-TF II)、friend of GATA 2 (FOG2)、GATA4の3分子が挙げられる。ビタミンA削除餌母体ラット由来の胎仔肺におけるCOUP-TF II、FOG2、GATA4の発現の変化を測定し、肺発達異常への関与を検討した。母体に正常餌を投与した胎仔の群を正常群、母体にビタミンA削除餌を投与した胎仔の群をビタミンA欠乏群とし、各群の妊娠母体(n=4)より胎仔(n=12)をランダムに抽出した。その肺組織学的評価は光学顕微鏡観察下では、正常群と低ビタミンA群の2群間では形態学的な変化に差異は認めなかった。COUP-TF IIのmRNA発現量は、ビタミンA欠乏群 0.88 ± 0.13 と正常群 1.30 ± 0.32 と比較して有意に低値を示した($p < 0.05$)。FOG2も同様にビタミンA欠乏群 0.80 ± 0.14 であり、正常群 1.19 ± 0.27 と比較して有意に低値であり、GATA4もビタミンA欠乏群 0.15 ± 0.05 、正常群 0.48 ± 0.22 となり、ビタミンA欠乏群が正常群と比較して有意に低値を示した($p < 0.01$)。

本研究は、妊娠母体のビタミンA摂取不足状態において、胎仔の肺組織中のビタミンA代謝調整因子であるCOUP-TF II、FOG2、GATA4の各分子のmRNAの発現が低下していることを初めて示し、妊娠期間中の母体ビタミンA摂取不足が肺の成熟過程に異常を来す機序にこれら3分子の産生が関与することが示唆された。ゆえに本論文の意義は大きいと思われる。

[審査概要]

約20分間のプレゼンテーションのあと約40分の質疑応答が行われた。発表は明解でわかりやすく、十分な専門的知識で説得力に富んで、質疑応答にも真摯に答えていた。例えば以下の如くである。

- 1) ビタミンA欠乏状態では肺以外のどのような臓器に影響を及ぼすのか？
; 横隔膜や心臓の形成にも影響を与える。COUP-TFII欠損モデルはBochdalek孔ヘルニアと類似した病態を有し、FOG2、GATA4の欠損も同様に先天性横隔膜ヘルニアなどの重度の奇形を生じている。
- 2) CDH率に差が出なかったのはどうしてか？
; 本研究モデルではビタミンA削除餌を妊娠後day1より投与しており、妊娠初期の段階では母体に貯蔵されたビタミンAが胎仔へ経胎盤的に移行していた可能性があり、厳密なビタミンA欠乏状態モデルを作り出せなかった可能性がある。
- 3) 今回挙げたビタミンA代謝経路には他の経路もあるのか？; 現在さらに詳細な部分がわかってきており、特に核内レセプターのRAR、RXRに α 、 β 、 γ の3種類ずつが存在し、その発現量の差が肺の発生において形態学的な変化を及ぼすと考えられている。
- 4) 臨床応用は？; 早産児は特にビタミンA不足に陥りやすく、出生後ビタミンAを補充する事で、慢性肺疾患などの発生率を減少させる。

また英語読解力は引用文献の一部を和訳させ、読解力十分であると判断した。

(最終) 試験結果の要旨

[研究能力・学識等]

1) 専門的知識

ビタミン A は肺胞数の増加を促すことがわかっており、ビタミン A 欠乏状態では、肺胞数の減少やそれによる肺胞の拡張面積の低下などを来す。肺胞のコンプライアンスへの影響もあるなど、十分な専門的知識を有すると判断した。

2) 研究能力

サーファクタントプロテイン A~D とサーファクタント産生を調整する ICAM-1、AQP-5、Ttf-1、T1 α などの因子も調べたが mRNA レベルでの有意差を認める事ができなると答え、このように研究能力を十分に持ち合わせていると判断した。

3) 発表能力

発表は明解でわかりやすく、説得力に富んでおり、優れた発表能力を有すると判断した。

4) 研究意欲

ビタミン A 濃度を低下させた餌を摂取したモデルで今後さらに研究を発展させる意欲は高いと判断した。

5) 態度・人柄

発表は落ち着いて、礼儀正しく、質疑応答にも真摯に対応し、誠実な人柄と判断した。