

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

高木 泰

主論文の題目
および
掲載・審査委員名

題 目 Implication of Cyclic AMP/cAMP-responsive Element Binding Protein Pathway Contributes both Surfactant Protein B Production and Lung Cell Proliferation in the Preterm Infant Lung with Antenatal Glucocorticoid Administration（出生前グルココルチコイド投与によるラット早産仔の肺サーファクタント B 産生および肺細胞増殖に対する CREB の関与）

掲載誌 Journal of St. Marianna University 2014;5:95-105

主査 山本 仁
副査 熊井 俊夫
副査 北東 功

[論文の要旨・価値]

新生児呼吸窮迫症候群(respiratory distress syndrome: RDS)は、肺サーファクタント蛋白(SP)の欠乏による呼吸障害で、早産児における発症率が高い。早産児 RDS の予防に臨床応用されている妊娠母体に対する出生前グルココルチコイド(GC)療法は、新生児の肺成熟または SP 産生促進のために推奨されている。今回、申請者らは出生前 GC 投与による胎児や新生児への SP 産生と肺成熟に関与する因子を明らかにする目的で、出生前 GC 投与を行った早産仔ラット肺の SP 発現と肺細胞増殖に関与する因子について検討した。出産 2 日前の Wistar 系妊娠ラットにデキサメサゾン(DEX)0.5, 1.0, 2.0mg/kg を 2 日間皮下投与し、妊娠 19 と 21 日目に帝王切開で取り出した胎仔ラット（早産胎仔群）と自然分娩させた日齢 1, 3, 5 日目の新生ラット（新生仔群）を作成した。SP 発現と肺細胞増殖に関与する因子としては SP-A,B,C,D の mRNA 発現と SP-B, cAMP responsive element binding protein: CREB, phosphorylated CREB および細胞増殖マーカーKi-67 のタンパク発現、肺組織の cAMP 量について解析、測定した。さらに、GC 受容体拮抗薬(RU-486)または cAMP 阻害薬(Rp-cAMPS)を細胞に前処置後 DEX を添加培養し抑制効果も検討した。結果として胎仔ラットの SP-A, B, C mRNA 発現は新生仔に比較し有意に低下していた。19, 21 日胎仔ラットの DEX 投与群では、非投与群に比較し SP-B mRNA 発現は有意に増強した。また 21 日胎仔ラットの肺組織 SP-B 陽性細胞は、新生仔より有意に少なかった。さらに cAMP 量は胎仔ラットで有意に低値を示した。今回の結果から出生前 DEX 投与による早産仔肺での SP-B 産生の増加および肺細胞の増殖には cAMP/CREB の関与が重要であることが判明した。臨床的に応用されている出生前 DEX 投与による RDS 予防効果のメカニズムを実験的に解明した価値ある論文で学位授与に値すると判断した。

[審査概要]

学位審査は、主査と副査および明石指導教授以下数名の陪席者の下で行われた。申請者は PC を使用し 20 分程度発表した。スライドは分かり易く発表、説明は明快であった。その後約 30 分の質疑応答が行われた。①SP に関する基本的な知識②cAMP の濃度③CREB が細胞内に入っているかの確認など多くの質問がなされた。申請者はいくつかの質問には回答を明確にできないこともあったが概ね正確に回答した。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

申請者は、いくつかの実験を整理してまとめ、そこから論理的に思考を組み立て明快な結論を導くことができた。今回の研究で不十分な点をしっかりと認識し、残された問題点も理解しており、さらなる研究に対する意欲も感じられた。専門的知識にはやや不正確な点もあったが真摯に回答していた。文献中の代表的な論文要旨を和訳してもらったが十分な英語力を持っていることが確認できた。審査中は礼儀正しく、対応は丁寧であり申請者は学位授与に相応しいと判断された。