

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 平光 志麻

論 文 題 目


Antenatal Saireito (TJ-114) Can Improve Pulmonary Hypoplasia  
and PulmonaryVascular Remodeling in Nitrofen-Induced Congenital  
Diaphragmatic Hernia

(ニトロフェン誘発先天性横隔膜ヘルニアラットモデルにおいて、出生前  
柴苓湯投与が肺低形成と肺血管リモデリングを改善する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

委員

高橋 雅英 

名古屋大学教授

委員

木山 博資 

名古屋大学教授

指導教授

志川 史隆 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

先天性横隔膜ヘルニア(以下CDH)は、横隔膜の形成不全により腹腔内臓器が胸腔内に脱出する疾患である。胎児期からの肺低形成と肺高血圧を病態とし新生児治療に抵抗性を示す為、胎児治療に期待がかかる。今回より低侵襲な胎児治療としてステロイド様作用をもつ柴苓湯に注目した。妊娠母獣ラットにニトロフェンを投与しCDHモデルを作成し、翌日より柴苓湯を経口投与することでCDH胎仔の肺低形成が予防できるかを検討した。CDHを発症した胎仔の肺重量、呼吸機能、肺組織学的評価を行い柴苓湯治療群と比較検討した。柴苓湯治療群では、ニトロフェン単独投与群に比べ肺重量の改善及び肺機能、肺胞構造、肺血管リモデリングの改善を認めた。また、肺血管リモデリングに重要な役割を担うエンドセリン-1の減少を認め、肺高血圧に対する改善が示唆された。CDH発症率は、柴苓湯群で有意に低下した。ラットCDHモデルにおいて、柴苓湯が有用な胎児治療として示唆された。

本研究の新知見と意義は以下のとおりである。

- 1 柴苓湯は、視床下部-下垂体-副腎系への作用として、視床下部で産生されるコルチコトロピン放出因子(以下 CRF)を直接刺激する。下垂体前葉で副腎皮質刺激ホルモン ACTH の分泌を促進し、副腎皮質でのコルチゾール産生を促進する。副腎皮質でのコルチゾール産生が亢進すると、下垂体及び視床下部に negative feedback が作用し CRF および ACTH 産生を抑制する。柴苓湯はコルチコステロイドの negative feedback 作用の増強効果はみられない。柴苓湯投与によりコントロール群に比し、ヒト血中 ACTH 濃度が有意に上昇し、それに伴いヒト血中コルチゾール濃度の増加も認める報告がある。また、CRF 抗血清投与により内因性 CRF 阻害を行っても血中 ACTH 濃度が抑制されなかったことから柴苓湯は CRF を介した ACTH 分泌促進作用であることが示されている。
- 2 ニトロフェン誘発 CDH ラットモデルの発症メカニズムは不明とされているが、CDH の発症原因としてレチノイン酸合成障害の報告が多数あり、ニトロフェンそのものがレチノイン酸の合成障害に関与している可能性がある。また、抗酸化剤であるビタミン E や C、A の投与により肺低形成の改善の報告があることから酸化物質としての作用も考えられる。発生病態の仮説については、横隔神経分布異常に起因する説や横隔膜原基;胸膜ヒダの発生異常に起因する説などいくつか報告がある。また、ニトロフェンの投与時期により右ヘルニア欠損が高率に発症する論文報告もあり、ヘルニア欠損部位は発生過程における時期に影響をうけると考えられる。
- 3 ヘルニア肺の肺低形成に対する影響として、サーファクタント産生 (SPB および SPC) が CDH モデル肺とコントロール肺で変化を認めなかった。しかし、in vitro において、ニトロフェンが肺細胞に対し SPB、SPC 産生を低下させる報告も散見される。
- 4 本実験において、柴苓湯治療開始は横隔膜完成前にあたり、臨床応用を考える際には、CDH 発症後からの柴苓湯投与を検討することが望ましいと考えられる。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するのにしい価値を有するものと評価した。

別紙 2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏 名	平光 志麻
試験担当者		主 査	長谷川好規	
		指導教授	吉川 史隆	

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 柴苓湯のステロイド様効果について
2. ニトロフェン母獣投与による横隔膜ヘルニア発症のメカニズムについて  
(発生病態、左ヘルニア発症が多い理由)
3. ヘルニア肺の肺低形成に及ぼす影響について (サーファクタントなど)
4. ヒトでの臨床応用を考えた場合のプロトコールの検討

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。