

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 渡部 百合子

論 文 題 目

Amniotic lamellar body count and congenital diaphragmatic hernia
in humans and in a rat model

(ヒトとラットモデルにおける先天性横隔膜ヘルニアと羊水中
ラメラ体計測)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学教授 豊 國 伸 哉 
委 員 名古屋大学教授 長谷川 好規 
委 員 名古屋大学教授 吉川 鋼 一 
指導教授 吉川 史 隆 

論文審査の結果の要旨

先天性横隔膜ヘルニア（以下 CDH）は、先天異常の中でも比較的その頻度は高いが、致死率は 50-60% と高い。その主な原因として、胎児期に生じた肺低形成があげられる。したがって、胎児期に肺低形成の程度を正確に予測することが、臨床上非常に重要となる。

今回羊水ラメラ体に注目し、臨床症例と動物（ラット）CDH モデルとを詳細に検討した。臨床症例では、ラメラ体はその予後予測因子となっていた。また、動物モデルでは、肺重量と羊水ラメラ体数との間に正の相関関係が存在することを確認した。また、ラメラ体の特異蛋白である ABCA3 タンパクの単位肺重量当たりの発現に有意差がなく、CDH 症例の肺は正常症例とほぼ同等の成熟度に達しているといえる。以上より、羊水中ラメラ体は CDH 症例の胎児肺低形成を予測するのに有用なマーカーである。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 先天性横隔膜ヘルニア児は、出生直後より、人工呼吸器での嚴重な管理が必要な呼吸障害を来す。状態が安定すれば、胸腔内の腹腔内臓器をもとに戻し、横隔膜の穴を閉鎖する。その後も嚴重な呼吸管理が必要となる。合併症としては、退院後にも酸素療法や薬物治療が必要となる慢性肺疾患、胃食道逆流、成長障害、発達障害、聴覚障害、横隔膜ヘルニアの再発などがあげられる。
2. 先天性横隔膜ヘルニアは、胎児超音波検査によって、診断されうる。その時期については、さまざまで、早期に診断されることは予後不良因子のひとつと考えられる。また、出生後に呼吸障害を契機に診断をされる症例もある。胎児期の診断方法は画像診断に頼るところが大きい。
3. ニトロフェンを投与することで、他臓器への影響について 皮膚、気道刺激があり、長期投与によっては、皮膚炎や肝障害を起こしうる。また、発がん性も指摘されている。胎児の催奇形性には、横隔膜ヘルニア以外には心血管奇形、水腎症などがある。ニトロフェンは、ラメラ体やサーファクタント蛋白への影響は認められていない。
4. サーファクタント・リン脂質はサーファクタント蛋白質と共に、ラメラ体に蓄えられる。エクソサイトーシスによってラメラ体は肺胞腔へ分泌されると、その構造が崩れ、サーファクタントに特徴的な格子様の膜構造 (tubular myelin structure) に変化する。サーファクタントの一部が肺胞表面の空気相-液相界面に配列し、表面張力低下作用を発現する。

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

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏 名	渡部百合子
試験担当者	主 査	豊岡伸哉 長瀬 泰子 吉川 史隆		
	指導教授	吉川 史隆		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 先天性横隔膜ヘルニア児の出生後に起こしうる合併症について 2. ラメラ体は先天性横隔膜ヘルニアの予測因子となりうるのか 3. ニトロフェンを投与することで、他臓器やラメラ体への影響について 4. ラメラ体の構造について <p>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。</p>				