

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 伊藤 由美子

論 文 題 目

Vitamin D improves pulmonary function in a rat model for congenital diaphragmatic hernia

(ビタミンDはラット先天性横隔膜ヘルニアモデルにおいて肺機能を改善させる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

委員

閃田 広夫 


名古屋大学教授

委員

高橋 義行 

名古屋大学教授

指導教授

梶山 広明 

論文審査の結果の要旨






今回、ラット先天性横隔膜ヘルニア (CDH) モデルを用いてビタミン D 投与による肺機能の評価を行なった。まず臨床検討として当院出生 CDH 罹患児の臍帯静脈血中 25(OH)D 濃度が対照群に比べて低値であり、罹患児内で生存退院群に比べて死亡退院群で優位に低値であることを確認した。この結果を元に動物実験を実施し、胎仔の出生後 5 分値血液ガス改善と、組織学的検討で肺胞構造および肺動脈壁肥厚の改善が見られたことから、胎仔呼吸状態および肺高血圧の改善が示唆された。胎仔左肺動脈を採取し、マイクロアレイにて解析したところ、凝固カスケード・炎症反応関連遺伝子の変化が認められた。この結果、ビタミン D はこれら経路を介して胎仔肺高血圧を改善させる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 妊娠高血圧症候群 (HDP) に関する細胞実験において、ビタミン D が G-CSF の分泌増加に関するメカニズムを介して子宮らせん動脈平滑筋細胞に作用し、リモデリング誘導を促すという報告がある。また、妊娠高血圧腎症 (PE) 胎児臍帯血の血清中因子が胎児臍帯血由来内皮前駆細胞と胎児血管内皮細胞間の相互作用に影響して血管内皮機能低下をもたらすが、ビタミン D 投与により改善し PE 発症抑制に関与するとの報告もある。本研究においてもさらなる病態解明のために検討すべき課題であると考えられる。
2. *HAMP* によってコードされるヘプシジンは、鉄排出タンパク質のフェロポーチンと結合、分解することで鉄排出を抑制させる。肺高血圧に関する細胞実験において、ヒト肺動脈平滑筋細胞の細胞膜にフェロポーチンが存在し、ヘプシジン処理により細胞内鉄が増加し、細胞増殖に関与するとの報告がある。また、慢性腎疾患の患者で、血清 1,25(OH)₂D₃ 濃度が低下するとヘプシジンが増加したとの報告もある。以上より、本研究でもビタミン D 投与によりラット CDH モデルの肺動脈平滑筋細胞でヘプシジンが低下し、細胞増殖を抑制させ肺高血圧改善に寄与した可能性が推察される。
3. 本研究ではビタミン D と血管リモデリングの関係に着目したが、1,25(OH)₂D₃ は胎児肺の肺胞 II 型細胞分化を促進し肺成熟を促すことが知られている。ビタミン D 欠乏 (VDD) マウスモデルを用いた実験で肺胞空間狭小と肺胞隔壁肥厚が見られ、胎児肺に確認された *Vegfa*-mRNA の発現が VDD マウスで抑制されたとの報告があることから、本研究においても肺胞構造変化自体にビタミン D が関与する可能性が示唆され、ビタミン D は肺胞構造および血管壁肥厚それぞれに影響していると考えられる。

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	伊藤 由美子
試験担当者	主査  豊岡伸哉  副査: 内田広夫  副査: 高橋 義行  指導教授 尾山宏明 			
(試験の結果の要旨)				
<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. 周産期関連の血管系疾患におけるビタミンDの作用機序について 2. 肺高血圧症でのビタミンDと鉄代謝の関係について 3. 肺胞構造変化と血管壁肥厚の関連性について <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>				