

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 坂 井 宏 平

主論文 1 編

Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in a rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia.

Journal of Pediatric Surgery 49;1749-1752,2014

## 審査結果の要旨

先天性横隔膜ヘルニア (CDH) では, gentle ventilation などの新治療の導入により, CDH 単独の救命率は著明に向上してきているが, 出生前診断された重症肺低形成を伴う患児の救命率は依然として低い. Bombesin (BBS) は神経ペプチドであり, ヒト, ヒト以外の霊長類, ラットにおける胎児肺の成熟に関与するといわれている. ラット小腸移植モデルで, BBS がグラフトに対し, 腸管粘膜構造維持作用, 免疫賦活作用, 腸管微小循環維持作用, 虚血再灌流障害防止作用をもたらすことが証明されている. 申請者は BBS の多彩な効果に注目し, CDH ラットに胎児治療として用いることで肺低形成の予防効果を得られるかを検討した.

妊娠 SD ラット (term 22 日) に対し妊娠 9.5 日に nitrofen 100mg を投与した. control には olive oil のみを投与した. 妊娠 14 日より BBS を 50 $\mu$ g/kg/day で腹腔内持続投与を開始した. control には生食を投与した. Group1 (nitrofen(-), BBS(-)), Group2 (nitrofen(+), BBS(-)), Group3 (nitrofen(+), BBS(+)) の 3 つの群にわけて検討した. 妊娠 21 日で胎仔を娩出・犠牲死させて, 肺を摘出した (Group2、Group3 については CDH を発症した胎仔のみに解析を行った). 肺成熟度の評価は肺体重比と PCNA (細胞増殖マーカー) 及び TTF-1 (肺胞 II 型細胞マーカー) の免疫染色及び RT-PCR で行った.

CDH 発症率は BBS 非投与群(Group2)で 50%(13/26 体)、BBS 投与群(Group3)で 49%(24/49 体)であり有意差は認めなかった. 発症した CDH は全て左 CDH であり, BBS を投与された CDH ラットには他の合併奇形は認めなかった. 肺体重比において CDH/BBS(+)群は CDH/BBS(-)群よりも有意に肺体重比が高値であった ( $p < 0.01$ ). 免疫染色では, PCNA 染色において CDH/BBS(+)群よりも CDH/BBS(-)群の方が陽性細胞は多かった ( $p < 0.01$ ). TTF-1 染色でも同様の結果であった ( $p < 0.01$ ). RT-PCR では PCNA の mRNA 発現量は CDH/BBS(+)群では低値であったが, CDH/BBS(-)群と比較して有意差は認めなかった. 一方で TTF-1 の mRNA 発現量は CDH/BBS(+)群が有意に CDH/BBS(-)群と比較して減少していた ( $p < 0.05$ ).

PCNA と TTF-1 は両者ともに, CDH モデルの低形成肺において増加することが報告されている. この二つのマーカーが BBS 投与により発現量が減少したことから BBS が肺成熟効果を促進したことが示唆された.

以上が本論文の要旨であるが, 重症 CDH における低形成肺への有効な胎児治療の可能性を見出した点で, 医学上価値ある研究と言える.

平成 27 年 6 月 18 日

審査委員 教授 細 井 創 ㊞

審査委員 教授 松 田 修 ㊞

審査委員 教授 佐 和 貞 治 ㊞