

小児肺高血圧症における肺組織ヘムオキシゲナーゼ1 発現の特徴

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15885

学位授与番号	甲第 1648 号
学位授与年月日	平成 16 年 9 月 30 日
氏 名	中 村 奈 美
学位論文題目	小児肺高血圧症における肺組織ヘムオキシゲナーゼ 1 発現の特徴
論文審査委員	主 査 教 授 小 泉 晶 一 副 査 教 授 中 尾 眞 二 教 授 馬 淵 宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

ヘムオキシゲナーゼ (heme oxygenase, HO) はヘム代謝における律速酵素であり, その内 HO-1 は種々の酸化ストレスによって誘導される. HO は一酸化炭素 (CO) 産生を介して心血管系の血管拡張作用や炎症制御作用を担っており, 種々の心血管疾患の病態に関与している可能性がある. また HO-1 遺伝子のプロモーター領域の GT 反復配列の多型は, HO-1 産生誘導量を制御し種々の血管病変発症と関連することが示唆されている. 本研究では種々の肺高血圧症 (pulmonary hypertension, PH) において肺組織 HO-1 産生の特徴について検討した. 対象は原発性肺高血圧症 1 例, 血管炎に伴う PH3 例, 心室中隔欠損症 (ventricular septal defect, VSD) 22 例, 非心疾患 1 例および HO-1 欠損症 1 例とした. 肺組織標本を用いて HO-1 免疫組織染色を行い, VSD 例では肺組織 HO-1 mRNA 発現量をリアルタイム定量的 PCR 法にて定量した. さらに PH を伴う VSD 例では, HO-1 プロモーター領域の DNA 多型と HO-1 発現との関連を Gene Scan 法にて解析した. HO-1 欠損症では肺組織内に HO-1 産生は全く観察されなかったが, 正常肺では気道上皮や肺胞マクロファージに軽度の HO-1 産生が認められた. 血管炎に伴う PH では肺胞マクロファージの HO-1 発現は増強し, さらに気道周囲や肺動脈壁に浸潤するマクロファージに強い HO-1 産生が観察された. 一方, 原発性肺高血圧症では肺胞マクロファージの HO-1 発現はやや増強していたが, 気道周囲や肺動脈壁に HO-1 産生の増強は認めなかった. PH を伴う VSD 例では肺胞マクロファージの HO-1 産生が増強し, 高肺血流かつ高肺血管抵抗例で HO-1 発現が強い傾向があった. その HO-1 発現の違いと HO-1 遺伝子プロモーター領域の GT 反復配列の多型との間に相関は認めなかった. これらの結果より肺組織における HO-1 産生は日常的ストレスを反映しており, 組織の機能恒常性維持に重要であると考えた. またヒトの PH においては, 肺胞マクロファージ由来 HO/CO 系が PH の病態に保護的に関与している可能性があり, その関与は PH の成因によって異なる可能性が示唆された. 以上, 本研究は HO-1 欠損症における強度な血管傷害の観察から発展したものであるが, HO-1 が心肺血管組織に対する酸化ストレス防御に種々の程度に関与していることを明らかにし, 小児先天異常の分野のみならず, 循環器学, 炎症免疫学など広い分野に新しい示唆を与える研究であり, 学位授与に値すると評価された.