

審査の結果の要旨

氏名 田中 広輔

本研究は、酸素曝露に伴う肺障害に関する研究として、以下の2点を解析したものである。

① 新生仔と成獣のマウスの高濃度酸素曝露に対する感受性の違いに関して、高濃度酸素曝露後のマウス肺を用いたメタボローム解析を行い、代謝経路という観点からその機序を明らかとする。② 新生児慢性肺疾患動物モデルにおいて網羅的遺伝子発現解析アレイを行い、酸素曝露後回復期に肺内で発現変化を示す遺伝子を同定する。さらに、同定されたヒアルロン酸プロテオグリカン結合タンパク質1 (Hyaluronan And Proteoglycan Link Protein 1 : *Hapln1*) 遺伝子の高濃度酸素性肺傷害・修復過程における果たす役割および機能を調べる。これらの解析により下記の結果を得ている。

1. 高濃度酸素曝露により成獣マウスの肺において 3-PG、2-PG、PEP、lactic acid などの解糖に関連する特定の代謝物が増加するが、新生仔マウスの肺においては同様の反応は見られない。成獣マウスの肺におけるこれらの代謝物レベルの増加は、ピルビン酸脱水素酵素 (pyruvate dehydrogenase : PDH) の負の調節因子であるピルビン酸脱水素酵素キナーゼ4 (pyruvate dehydrogenase kinase 4 : Pdk4)の高濃度酸素曝露による発現上昇に伴い PDH の酵素活性が低下が関連していると考えられる。

2. 新生児慢性肺疾患マウスモデルを用いた網羅的遺伝子発現解析アレイにより、高濃度酸素曝露直後から修復期にかけて肺において高発現となる *Hapln1* 遺伝子を同定した。

*Hapln1* 遺伝子は新生仔マウス肺において酸素曝露により上昇し、曝露終了後も10日間以上高値が持続する。*Hapln1* 遺伝子欠損マウスの肺は気道・肺胞嚢内腔が狭く実質および間質が密であり、肺内ヒアルロン酸およびコラーゲン含有量が多い特徴を有する。*Hapln1* 遺伝子欠損マウスの肺では *Saa3*、*Cxcl1* といった炎症に関わる遺伝子の発現が低下する。これらの結果より、*Hapln1* は、線維芽細胞の増殖および筋線維芽細胞への変換の調節を介するか、あるいはより直接的な形で BPD における炎症や線維化を制御する役割を担っているのではないかと推測される。

以上、本論文は、新生仔と成獣のマウスの高濃度酸素曝露に対する感受性の違いについて、解糖系に関わる代謝の変化における違いが関連している可能性を示した。また、新生児慢性肺疾患の病態に関わる遺伝子として *Hapln1* を同定し、同遺伝子欠損マウスの表現型解析を通して新生児慢性肺疾患における役割を推測した。高濃度酸素性肺障害および新生児慢性肺疾患の病態の理解、今度の治療戦略に重要な貢献をなすと考えられる。よって本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められる。