

氏名(生年月日)	シン カイ マサ ト 新 開 真 人
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2362 号
学位授与の日付	平成 18 年 2 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Effect of nitric oxide on fibroblast growth factor 10 and bone morphogenetic protein 4 expressions in the branching morphogenesis of fetal rat lung explants (ラット胎児肺の気管分岐および FGF10, BMP4 の発現に与える一酸化窒素の効果)
主論文公表誌	Journal of Pediatric Surgery 第 40 巻 第 6 号 1030-1033 頁 2005 年
論文審査委員	(主査) 教授 東間 紘 (副査) 教授 永井 厚志, 江崎 太一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

先天性横隔膜ヘルニアの予後を左右する最も主たる要因は肺低形成の有無である。前回の研究で、ラット胎児培養肺モデルにおいて、一酸化窒素 (NO) が正常胎児肺の気道分岐を促進し、この効果はニトロフェン投与胎児 (先天性横隔膜ヘルニアモデル) の低形成肺にもみられることを報告した。しかし、NO の作用機序は不明である。肺の発生には、気道上皮や間質から分泌されるパラクライン増殖因子、とくに fibroblast growth factor-10 (FGF-10) と bone morphogenetic protein-4 (BMP-4) が重要であることから、NO による FGF-10 や BMP-4 の発現の変化について検討した。

〔方法〕

胎生 13.5 日の正常 SD ラット胎児肺を 4 群に分け、NO ドナーである DETA NONOate (DETA/NO) 0, 50, 100, 200 μ M を加えて、DMEM 培養液の気相・液層界面上で 72 時間培養した。培養開始時を基準とした気道の分岐数の増加率、および realtime PCR により半定量したラット FGF-10, BMP-4 mRNA の発現量 (β -actin で標準化) を 4 群間で比較検討した。

〔結果〕

気管分岐増加率は DETA/NO を投与した 3 群 (50, 100, 200 μ M) において、コントロール群 (0 μ M) と比較して有意に増加した。realtime PCR では BMP-4 mRNA の発現はコントロールに比べ DETA/NO 投与 3 群において増加がみられ、100 μ M で有意な上昇を認めた。一方、FGF-10 の発現はいずれの群においても差はみられなかった。

〔考察〕

今回の検討から NO は胎児肺の気道分岐を促進する効果があること、また、NO により BMP-4 の発現上昇がみられることが示された。FGF-10 や BMP-4 は肺の形態発生にかかわる key factor であり、その転写プロモーターは酸素や NO センサーとなりうることから、NO による気道分岐の増加は BMP-4 を介している可能性がある。しかし、これらの増殖因子の発現量および発現部位は時々刻々と変化する事、さらに複数の増殖因子が気管分岐に関わっていることから、更なる検討が必要である。

〔結論〕

ラット胎児肺培養モデルにおいて、NO は BMP-4 の発現を変化させることにより、気管支の分岐を促進する可能性が示された。

論文審査の要旨

先天性横隔膜ヘルニアの予後を左右する最大の要因は肺低形成の有無である。胎児肺の気道分岐を促進させ、肺の形成を促す治療法の開発が急務であるが、一酸化窒素 (NO) がラット胎児肺および先天性横隔膜ヘルニアモデルであるニトロフェン投与ラット胎児の低形成肺の気道分岐を促進することが著者らのこれまでの研究で明らかになっている。

本研究では、その NO の作用機序を知る目的で行われたもので、正常 SD ラット胎児肺を 4 群に分けて NO を投与し、NO の投与量による気道分岐数の増加率および増殖因子である FGF-10 と BMP-4 (bone morphogenetic protein-4) mRNA の発現量を比較検討したものである。その結果、気道分岐増加率は NO 投与群において有意に増加し、BMP-4 mRNA の発現量も NO 投与群において有意な上昇を認めたが、FGF-10 の発現には NO 投与群、非投与群のいずれの群にも差を認めることはできなかった。

したがって今回の検討から、NO は胎児肺の気道分岐を促進する効果があることが明らかとなり、その効果の一部は BMP-4 の発現を上昇させることによって発現している可能性が示されたもので、今後の胎児肺低形成の治療法開発にひとつの有用な示唆を与える研究としてその学問的価値は高い。

62

氏名(生年月日)	ミヤ 宮	モト 本	ナオ 直	シ 志
本 籍				
学 位 の 種 類	博士 (医学)			
学位授与の番号	乙第 2363 号			
学位授与の日付	平成 18 年 2 月 24 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Pfannenstiel 切迫創を使用した後腹膜鏡下ドナー腎摘術の手術成績			
主論文公表誌	Japanese Journal of Endourology and ESWL 第 18 巻 第 2 号 236-240 頁 2005 年			
論文審査委員	(主査) 教授 東間 紘 (副査) 教授 尾崎 眞, 大澤真木子			

論文内容の要旨

〔目的〕

鏡視下の手術手技の進歩に伴い、生体腎移植においても鏡視下ドナー腎摘術へと急速に移行しつつある。しかし、大多数の施設で行われている経腹腔的腎摘術では、術後疼痛の軽減、入院期間の短縮、早期社会復帰などの利点を有するが、消化器合併症の可能性を排除できないため、我々はさらなる合併症の軽減を目的として、Pfannenstiel 切開創を利用した後腹膜鏡下のドナー腎摘術を開発してきた。本論文では、その手術手技における種々のパラメータと成績を検討し報告する。

〔対象および方法〕

対象は 2002 年 8 月～2004 年 9 月までに気腹法を用いた後腹膜鏡下ドナー腎摘術を施行した男性 38 例、女性 83 例の計 121 例である。手術成績、および手術時間に及ぼす各種パラメータとの関係を検討した。

〔結果〕

移植腎機能の発現は速やかで、術後透析を必要とした症例は認めなかった。平均在院日数は 4.2 ± 1.1 日、鎮痛剤の使用回数は 0.2 ± 0.5 回であった。手術時間は平均 296 ± 72 分、温阻血時間は平均 5.1 ± 1.4 分、平均出血量は 55 ± 53 ml であった。主な合併症は、肺梗塞、後出血、気胸、解放手術への転換をそれぞれ 1 例認めたが、死亡例や重篤な後遺症を認めなかった。手術時間と腎重量、BMI、性別、腎周囲脂肪組織の癒着の程度との間に相関関係を認