

(105)

氏名(生年月日)	ジ 神	ノ 野	サトル 悟
本 籍			
学位の種類	博士(医学)		
学位授与の番号	乙第1270号		
学位授与の日付	平成4年3月13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	幼若および成熟ラット肺に対する高濃度酸素吸入の影響		
論文審査委員	(主査) 教授 金野 公郎		
	(副査) 教授 新田 澄郎, 串田つゆ香		

論 文 内 容 の 要 旨

目的

哺乳動物では高濃度酸素の長時間吸入により、肺に不可逆性の傷害が生ずる。このような高濃度酸素吸入による肺傷害の発生には、年齢差のあることが知られている。成熟ラットは酸素曝露開始後約72時間までに大多数が死亡するのに対し、幼若ラットは、それ以上生存し得る。幼若期における高濃度酸素吸入に対するかかる耐性成立の機序として、DNAの合成に差異があり、肺組織の傷害を上回る細胞の修復機転が存在する可能性を検討した。

方法

Sprague-Dawley 系雄ラット生後3週齢(幼若群)、8週齢(成熟群)を各々、高濃度酸素(95%以上)の曝露前および曝露後経時的に屠殺し、肺を摘出し、以下の解析を行った。

1. 形態学的研究

1) 病理組織学的観察

2) 免疫組織学的観察: 抗 bromodeoxyuridine 抗体を用い、DNA合成期(S期)細胞を同定した。

2. 生化学的研究

1) DNA polymerase の抽出と総活性の測定

2) DNA polymerase の分子種の同定

結果

幼若ラット肺組織では、DNA polymerase 活性は吸入開始後経時的に増加した。分子種の検討では、酸素曝露後24時間後でミトコンドリア DNA (mtDNA) の複製に特異的に関与する DNA polymerase γ 活性が上昇し、72時間後には核 DNA (nDNA) の修復に関与

する DNA polymerase β 活性の上昇が認められた。免疫組織化学的方法により DNA 合成期(S期)細胞の増加がみられた。一方、成熟ラットでは、DNA polymerase 活性は吸入開始後経時的に低下し、DNA polymerase γ 及び β の活性亢進は認められず、S期細胞の増加も認められなかった。病理組織学的観察では、成熟群の48時間曝露で肺胞壁に軽度の水腫が認められた。

考案

幼若群では高濃度酸素吸入に伴う耐性獲得の機序として、肺の各種細胞の mtDNA 傷害に対する迅速な修復反応(DNA polymerase γ の上昇)と、これに続く nDNA 傷害に対する修復反応(DNA polymerase β の上昇)が生ずることが示唆された。一方、形態学的にはS期細胞の増加は傷害された組織の修復と考えられた。成熟群ではこれらの変化は観察されず、耐性獲得に至らなかったと解された。

結語

肺における高濃度酸素に対する耐性獲得の機序として、mtDNA 及び nDNA 複製、修復の関与が示唆された。

論文審査の要旨

幼若ラット肺は成熟ラット肺に比し酸素毒性に対し耐性がある。本論文では、酸素毒性と耐性発現機序を解明する目的で幼若および成熟ラット肺に高濃度酸素を曝露させ、肺組織中の DNA polymerase 活性およびその分子種を解析した。その結果高濃度酸素に対する耐性発現機序として、1) ミトコンドリアの DNA 傷害に対する複製および修復の亢進、2) 核の DNA 傷害に対する修復の亢進、が明らかになった。酸素による DNA 傷害に対する修復機序が *in vivo* で具体的に示されたのは本論文が初めてである。また老化や種々な変性疾患でも活性酸素によるミトコンドリアの DNA の傷害が明らかになっている。その修復機序を DNA polymerase から検討した点は独創的であり、将来の臨床的応用に関して価値ある論文である。

主論文公表誌

幼若および成熟ラット肺に対する高濃度酸素吸入の影響

東京女子医科大学雑誌 第62巻 第1号
10-16頁 (平成4年1月25日発行)

副論文公表誌

- 1) COPD の在宅酸素療法適応基準に対する提言—その長期予後予知因子を検討して—。厚生省特定疾患 呼吸不全調査研究班昭和61年度報告書：244-249 (1987) 神野 悟，伊礼壬紀夫，宮城征四郎
- 2) 肺機能障害における前，中，後斜角筋の動向。

厚生省特定疾患 呼吸不全調査研究班昭和61年度報告書：129-131 (1987) 宮城征四郎，伊礼壬紀夫，神野 悟

- 3) 沖縄地区の在宅酸素療法症例の調査結果について。厚生省特定疾患 呼吸不全調査研究班昭和62年度報告書：112-118 (1988) 神野 悟，宮城征四郎，伊礼壬紀夫，喜屋武幸男
- 4) 老年者の難治性肺炎における多臓器障害の検討。日本老年医学会雑誌 26 (5)：507-513 (1989) 桂 秀樹，平塚知子，水内知子，神野 悟，久保井礼，木田厚瑞