

氏 名（本籍）	あ だち てつ や 安 達 哲 也
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）
学 位 記 番 号	医 博 第 1 8 0 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 4 年 3 月 2 5 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 （ 博 士 課 程 ） 医 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	低 酸 素 環 境 下 で の 生 命 維 持 に 関 す る 研 究 － 各 種 マ ウ ス ス ト レ イ ン を 用 い た 低 酸 素 及 び 炭 酸 ガ ス 換 気 応 答 の 検 討 －

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員	教 授 白 土 邦 男	教 授 佐 々 木 英 忠
	教 授 近 藤 丘	

# 論文内容要旨

## 研究目的

本研究では、第一に、化学刺激に対する換気応答における遺伝的要因の関与を明らかにするために、様々な種の近交系マウスを用いて低酸素及び炭酸ガス換気応答を測定し、種族間で比較検討した。第二に、化学刺激に対する応答が高度低酸素環境下での呼吸維持に関与しているかを低酸素換気応答の高いマウスと低いマウスを用いて検討した。第三に、低酸素換気応答低下マウスと低酸素換気応答が高値を示すマウスを交配させた第一世代及び戻し交配マウスを用いて、低酸素換気応答及び高度低酸素負荷時の耐性時間に関与する候補遺伝子を検討した。

## 研究方法

無麻酔・無拘束の9種類の近交系マウス (A/J, AKR/N, BALB/c, C3H/He, C57BL/6, DBA/2, NZW, SWR, 129sv) を用いて、室内気, 10%酸素, 10%炭酸ガス (酸素>40%) 呼吸下で換気を測定し、低酸素換気応答 (HVR) 及び炭酸ガス換気応答 (HCVR) を求めた。次に HVR の小さい SWR と HVR の大きい AKR/N の2種において6%酸素を負荷し、5秒以上の無呼吸が出現するまでの時間 (耐性時間) を測定した。さらに SWR (S) と AKR/N (A) を交配させ、第一世代 ( $S \times A$ ,  $F_1$ ) と戻し交配マウス ( $S \times F_1$ ) に関して、HVR, HCVR と高度低酸素負荷時の耐性時間を測定した。

## 研究結果

9種のマウス間で、HVRはSWR群で最も低く、AKR/N群で最も高かった ( $p < 0.001$ )。炭酸ガス換気応答に有意な種差は認められなかった。耐性時間の実験では、SWR群における平均耐性時間は  $179 \pm 26$  秒、AKR/N群の平均耐性時間は  $374 \pm 50$  秒で、両群間に有意差を認めた ( $p < 0.001$ )。5秒以上の無呼吸出現を死亡とした場合の生存曲線はSWR群で有意に低かった ( $p = 0.0013$ )。さらにHVRと耐性時間は有意な正の相関を示した ( $r = 0.683$ ,  $p < 0.001$ )。交配実験では候補遺伝子を解析できる様なデータは得られなかった。

## 結論

近交系マウスでは、室内気呼吸、低酸素換気応答には有意な種差があり、遺伝的要因の関与が考えられたが、炭酸ガス換気応答には有意な種差が無く、遺伝的要因の関与が少ないと考えられた。また高度低酸素下での呼吸維持には低酸素換気応答が重要な役割を果たしている

考えられた。

### 研究の意義・独創的な点

本研究は、低酸素換気応答に遺伝的要因が関与していることを明らかにしたものであり、またこの低酸素換気応答の違いが生命予後に影響を与えることを初めて示した点で重要である。临床上、急性の低酸素血症となる、例えば気管支喘息発作での喘息死の原因を解明する手がかりとなるものと考えられる。

## 審査結果の要旨

我々は、低酸素暴露時には換気量を増加させ、低酸素状態を改善し、生命を維持しようとする。低酸素曝露時の換気の増加（低酸素換気応答）は健常人においても個体差が大きく、ヒトにおける双生児の研究などによれば換気応答の大小は遺伝的要因により影響されていると考えられている。低酸素換気応答が小さいことは様々な疾患の発症に関与している可能性が示唆されている。乳幼児突然死症候群になりかけた症例では対照群と比較して低酸素換気応答が低値であったとされており、高地肺水腫の既往のある患者群は、対照群と比較して低酸素換気応答が低値を示した。また喘息の重症発作から Near-death 経験（喘息発作により意識を消失したり人工呼吸管理となった経験）を有する患者で、低酸素換気応答が低下していることが示されている。

このような低酸素換気応答の低下は身体の内部環境が急激に低酸素状態となった場合、換気量を増やせずに、低酸素状態が改善できないことを意味している。このことは生命維持機構にとり、不都合な現象である。しかしながらこの低酸素換気応答の低下が実際に生命予後を決定する因子の一つかどうかは明らかでない。本研究では低酸素換気応答と高度低酸素に対する耐性の関連を明らかにしようとして行われた。

ヒトで純粹に低酸素換気応答における遺伝的要因のみを明らかにすることは、環境要因を排除することが不可能なため、きわめて困難である。これまで換気応答の遺伝因子についてヒトでは一卵性および二卵性双生児を用いた報告がいくつかなされてきているが、結果は報告により様々であった。ヒトでの実験において、報告により結果が異なるのは、双生児を用いていながらも、成長過程の環境要因を完全には排除できないことがあると思われる。そのような場合に環境をそろえて、遺伝子情報が同一である近交系マウスを用いて検討することは重要である。本研究では環境要因を排するため近交系マウスを用いて、実験を行った。

本研究は、低酸素換気応答と高度低酸素に対する耐性を、低酸素換気応答に影響を与える麻酔という条件を排して、無麻酔・無拘束という、より生理的条件下で初めて明らかにしたものである。本研究で明らかになったのは以下の点である。1) 室内気呼吸、低酸素換気応答には遺伝的要因の関与が認められる。2) 炭酸ガス換気応答は遺伝的要因の関与が少ない。3) 低酸素換気応答の低いマウスは低酸素に対する耐性が低く、低酸素換気応答の大きなマウスは低酸素に対する耐性が高い。以上のことから低酸素に対する耐性には遺伝的関与の大きな低酸素換気応答の大小が重要な役割を果たしていることが示唆された。

本研究は、換気応答の遺伝的要因を明らかにし、かつヒトでは実証困難な低酸素換気応答と低酸素に対する生命予後の関連を明らかにしたものであり、臨床的にも意義がある。よって本研究は学位論文に値するものとする。