




論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	中井 孝樹
論文担当者	主査 道 免 和 久 
	副査 産 卵 宗 厚 
	副査 戴 毅 
学位論文名	Electrical stimulation mitigates muscle degradation shift in gene expressions during 12-h mechanical ventilation (電気刺激は 12 時間の人工呼吸管理中の遺伝子発現において筋肉分解に移行させる関連遺伝子の変動を軽減する)
<p>【目的】人工呼吸誘発性横隔膜筋機能不全 (Ventilator-induced diaphragm dysfunction: VIDD) は、人工呼吸器管理が遷延することによって生じる横隔膜筋の機能不全である。VIDD は人工呼吸器離脱の成功を妨げるが、治療戦略は確立されていない。人工呼吸器管理中の横隔膜筋への電気刺激は VIDD の抑制に繋がる可能性がある。そこで 12 時間の人工呼吸管理により横隔膜機能が低下した VIDD モデルラットを作製し、横隔膜筋への直接電気刺激 (ES) が VIDD を緩和できるかどうかを評価するため、12 時間人工呼吸管理 (MV)、sham 手術、ES 後の遺伝子発現を網羅的に解析し、群間の遺伝子発現変動を比較した。</p> <p>【方法】Wistar ラットの雄 16 匹を対照群 (CON 群)、12 時間の MV 群 (V12 群)、12 時間の MV+sham 手術 (S-V12 群)、12 時間の MV+ES 群 (E-V12 群) の 4 群に分け、ES は 200Hz、パルス幅 200 <math>\mu</math>s 刺激を duty cycle 10% (on-time: 50 ms、off-time: 450 ms) で行った。横隔膜における網羅的な遺伝子発現変動は、Microarray を用いて解析した。</p> <p>【結果】Microarray 解析の結果、12 時間 MV では、FOXO1 遺伝子が 38 倍の upregulation、PGC1-<math>\alpha</math> は 37 倍の downregulation を受けた。12 時間 MV で遺伝子発現が増加し、ES で減少した 18 遺伝子には、異化プロセス、炎症性サイトカイン、ストレス、骨格筋のエネルギー代謝に関連する遺伝子が含まれ、12 時間 MV で遺伝子発現が減少し、ES で増加した 6 遺伝子はミトコンドリア呼吸と酸素輸送に関連していた。</p> <p>【考察】12 時間 MV によって筋萎縮を促進する FOXO1 の upregulation と筋萎縮を抑制する PGC1-<math>\alpha</math> の downregulation が認められ、12 時間 MV は VIDD の妥当なモデルと考えられた。一方、ES は異化プロセスや炎症性サイトカインに関連する遺伝子を抑制し、内呼吸に関連する遺伝子発現を増強した。以上から、12 時間 MV は横隔膜筋を筋肉分解に移行させる関連遺伝子に発現をシフトさせて VIDD を誘発するが、ES は異化プロセスを抑制し、内呼吸を改善することで、このシフトを軽減する可能性があると考えられた。本研究は VIDD のメカニズムおよびその予防の可能性について遺伝子レベルで解明した意義深い研究であり、学位論文に十分値するものと評価した。</p>	