

## 学 位 論 文 要 旨

研究題目 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)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 生体応答制御系

生体機能学 (指導教授 古江 秀昌)

氏 名 中井 秀樹

**【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重要な因子であるが、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、筋タンパク質合成、転写因子の活性化を介して VIDD の抑制に繋がる可能性がある。そこで我々は、まず 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、次に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 時間の人工呼吸管理 (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。

**【方法】**Wistar ラットの雄 16 匹を用い、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 グループに分けた。12 時間の MV 開始時と終了時に血液ガス分析を行った。ES は、200Hz、パルス幅 200  $\mu$ s のパルス刺激を 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。

**【結果】**V12 群、S-V12 群、E-V12 群における 12 時間の MV 開始時と終了時の血液ガスに有意差は見られなかった。Microarray 解析の結果、PCA プロットでは、全ての群は有意に遺伝子発現パターンが異なっていた。12 時間の MV では、FOXO1 遺伝子が 38 倍と著しく upregulation を受け、一方 PGC1- $\alpha$  は 37 倍の downregulation を受けた。12 時間の 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ていた。一方、12 時間の MV で遺伝子発現が減少し、ES で増加した 6 遺伝子は、内呼吸 (ミトコンドリア呼吸と酸素輸送) に関連していた。

**【考察】**12 時間の MV によって筋萎縮を促進する FOXO1 遺伝子の upregulation と筋萎縮を抑制する PGC1- $\alpha$  遺伝子の downregulation が認められたことから、12 時間の MV は VIDD の妥当なモデルと考えられた。一方、ES は長時間の MV 中に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 (ミトコンドリア呼吸と酸素輸送) に関連する遺伝子発現を増強することが示された。以上の結果から、12 時間の 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、ミトコンドリア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。