

氏名	青景 聡之
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6575 号
学位授与の日付	2022年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	The effects of inhaling hydrogen gas on macrophage polarization, fibrosis, and lung function in mice with bleomycin-induced lung injury (ブレオマイシン誘発肺傷害マウスに対する水素ガス吸入のマクロファージの分極、線維化および肺機能への影響)
--------	---

論文審査委員	教授 豊岡伸一	教授 木浦勝行	准教授 岡崎幹生
--------	---------	---------	----------

#### 学位論文内容の要旨

**背景** 急性呼吸促迫症候群では慢性期に肺線維化が進行する。水素ガスには抗炎症作用があることから、水素吸入により、マクロファージの機能的変化を誘発し、持続炎症を抑制、結果的に肺線維化を抑制できると考えた。

**方法** 仮説検証のため、マウスにブレオマイシンを気管内投与して肺傷害を誘発した。水素群では3.2%濃度希釈水素ガスを1日6時間、21日間の暴露を行った。対照群は空気暴露とした。呼吸生理、組織、炎症マーカー、マクロファージの分極を調べた。

**結果** 水素群は対照群と比べて高い肺コンプライアンス ( $p=0.02$ ) と低い肺エラストランスを示した ( $p=0.02$ )。肺組織の mRNA 解析では水素群の IL-6、IL-4、IL-13 発現が有意に低値であった。水素群の肺胞間質に存在する M2 マクロファージは有意に少なかった ( $p<0.01$ )。

**結論** 肺傷害モデルにおいて、水素吸入が呼吸生理機能の低下と肺線維化を抑制した。

#### 論文審査結果の要旨

急性呼吸促迫症候群においては慢性期に不可逆的な肺の線維化が進み呼吸不全に陥るため、臨床的に大きな問題となっている。本研究では水素ガスに抗炎症作用があることに着目し、水素吸入によりマクロファージの機能的変化を誘発し、持続炎症を抑制することで、肺線維化を抑制できるかどうかについて検討した。

実験ではマウスにブレオマイシンを気管内投与して肺傷害を誘発し、水素吸入群と対照群において呼吸生理、組織、炎症マーカー、マクロファージの分極を検討した。結果として水素群は対照群と比べて高い肺コンプライアンスと低い肺エラストランスを示した。肺組織の解析では水素群の IL-6、IL-4、IL-13 発現が有意に低値であった。また、水素群の肺胞間質に存在する M2 マクロファージは有意に少なかった。

本研究は水素ガスがブレオマイシンマウスモデルで対照群と比較して炎症性サイトカインの発現を抑え、肺線維化を抑制する可能性を示しており、価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。