

学 位 論 文 の 要 旨

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態解明医学講座 麻酔集中治療学分野	氏 名	山田 康晴
<p>主論文の題名</p> <p>Effect of thrombomodulin on the development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension</p> <p>主論文の要旨</p> <p>【目的】 可溶型組換えトロンボモジュリン (TM) は、抗凝固作用があり、DIC の治療薬として臨床的に使用されている薬剤であるが、近年 TM の抗炎症作用が注目されてきている。肺高血圧症 (PH) の病態では、微小血栓形成と炎症の程度が重症度を決定することから、今回、モノクロタリン (MCT) 誘発性 PH 発症過程および発症後の PH 進行過程における TM の効果を検討した。</p> <p>【方法】 SD ラットに MCT を一回皮下注 (60mg/kg) した群と生食皮下注した群 (コントロール) に分けた。さらに MCT 皮下注群を、TM 皮下投与群 (MCT/TM、3mg/kg/2 days) と生食投与群 (MCT/V) に分け、MCT 投与 1 日前から 19 日間、または 29 日間投与した。コントロール群には生食投与を同様の方法で 19 日間行った (Sal/V)。平均肺動脈圧 (mPAP)、右心室肥大 (RV/LV+S)、非筋性動脈 (外径 15-100um) の筋性化率 (%muscularization)、および筋性化動脈 (51-100um) の中膜肥厚率 (%MWT) を評価した。19 日間投与における別の実験モデルで採取した気管支肺胞洗浄液 (BALF)、血漿を用いて ELISA 法にて炎症と凝固の評価を行い、肺組織中の eNOS およびリン酸化 eNOS (peNOS) をウェスタンブロット法にて測定した。また、MCT/V 群と MCT/TM 群における生存曲線も検討した。</p> <p>【結果】 MCT 投与 19 日後の MCT/V 群では、mPAP、RV/LV+S、%muscularization (外径 15-100um) および %MWT の増加がみとめられた。MCT/TM 群では、MCT/V 群と比較して mPAP の低下、%muscularization (外径 51-100um) および %MWT の低下がみられた。しかし、MCT 投与 29 日後には、MCT/V 群と MCT/TM 群との間に %muscularization、%MWT の差はなくなった。BALF 中では、Sal/V と比較して MCT/V 群で好中球数、TNFα、MCP-1 の増加がみとめられたが、MCT/V 群と</p>			

MCT/TM 群との間に有意差はみられなかった。また、MCT/V 群、MCT/TM 群でトロンビン活性の上昇がみとめられ、両者の間には差はなかった。血漿中では、MCT/V 群で Sal/V 群と比較して TAT complex は上昇し、MCT/TM 群では、MCT/V 群と比較して低下がみられた。肺組織中の peNOS/eNOS ratio は MCT/V 群と比較して MCT/TM 群で上昇がみられた。Kaplan-Meier 生存曲線は、MCT/V 群と MCT/TM 群との間に差はみられなかった。

【考察および結論】MCT 誘発性肺高血圧において、可溶型組換え TM 投与は、PH の血管病変の進行過程を部分的に抑制する可能性があるが、最終的にその抑制効果は消失し、予後の改善にはつながらない。肺高血圧発症に対する TM の関与については、今後の研究で、他の肺高血圧モデルや内因性 TM を高める操作の効果を調べる必要がある。