

# 学位論文の要旨

三 重 大 学

|   |                                    |     |       |
|---|------------------------------------|-----|-------|
| 所 属   | 乙 三重大学大学院医学系研究科<br>臨床医学系講座 麻酔集中治療学 | 氏 名 | 張 尔 泉 |
| <p>主論文の題名</p> <p>Effect of All-Trans-Retinoic Acid on the Development of Chronic Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension</p> <p>主論文の要旨</p> <p>【目的】 レチノイン酸は培養血管平滑筋の増殖を抑制し、モノクロタリン誘起肺高血圧の発症を抑制すると報告されている。本研究では別のモデルである慢性低酸素誘起肺高血圧の発症に対する、レチノイン酸による予防効果を検討した。</p> <p>【方法】 6週のSprague-Dawleyラットを、空気下或いは低圧低酸素（1/2気圧、10%酸素）で14日間飼育し、5群に分けた。レチノイン酸は低酸素暴露開始1日前から油に溶解して毎日1回30mg/kgを経口投与した：①空気（Air/None）群（n=11）；②空気+油（Air/Oil）群（n=11）；③空気+レチノイン酸（Air/ATRA）群（n=10）；④低酸素+油（PH/Oil）群（n=13）；⑤低酸素+レチノイン酸（PH/ATRA）群（n=15）。</p> <p>【測定項目と結果】</p> <p>低酸素暴露14日目に麻酔下で肺動脈カテーテルを留置し、24時間後覚醒下で肺動脈圧を測定し、肺動脈経由でバリウムを注入し肺組織切片を作成した。別のラットで免疫染色および蛋白解析用の肺組織を採取した。</p> <p>平均肺動脈圧はAir/Oil群（<math>18.7 \pm 0.4 \text{ mmHg}</math>）に比べ、PH/Oil群（<math>33.6 \pm 0.8 \text{ mmHg}</math>）で有意に上昇したが（<math>p &lt; 0.05</math>）、レチノイン酸はこの上昇を抑制しなかった（PH/ATRA群 <math>34.4 \pm 0.8 \text{ mmHg}</math>）。同様に慢性低酸素暴露は右心室肥大を引き起こしたが、レチノイン酸は右心室肥大の発生を抑制しなかった。外径15-50<math>\mu\text{m}</math>の本来血管平滑筋を持たない末梢肺動脈（肺胞・肺胞管レベル）において、血管平滑筋をもつ血管数の割合（筋性化率）は、慢性低酸素暴露により<math>8.0 \pm 2.4\%</math>（Air/Oil群）から<math>41.2 \pm 4.9\%</math>（PH/Oil群）に有意に上昇し（<math>p &lt; 0.05</math>）、レチノイン酸はこの上昇を有意に抑制した（PH/ATRA群 <math>31.8 \pm 3.4\%</math>）（<math>p &lt; 0.05</math>）。元々血管平滑筋層（中膜）を持つ、外径51-100<math>\mu\text{m}</math>の筋性肺動脈における、血管外径に対する中膜の割合（中膜肥厚）は、慢性低酸素暴露により、<math>2.0 \pm 0.3\%</math>（Air/Oil群）から<math>5.6 \pm 0.3\%</math>（PH/Oil群）に有意に上昇し（<math>p &lt; 0.05</math>）、レチノイン酸はこの上昇を有意に抑制した（PH/ATRA群 <math>4.2 \pm 0.2\%</math>）（<math>p &lt; 0.05</math>）。ところが、レチノイン酸は、外径51-100<math>\mu\text{m}</math>の末梢肺動脈（肺胞・肺胞管レベル）の筋性化率と外径100-200<math>\mu\text{m}</math>の筋性肺動脈の中膜肥厚を抑制しなかった。</p> |                                    |     |       |

レチノイン酸投与は空気群、低酸素群ともに有意な体重減少をもたらしたが、PH/ATRA群の体重低下はPH/Oil群に比べて有意に増強した ( $p<0.05$ )。肺組織の内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) 蛋白発現は慢性低酸素暴露により上昇したが、レチノイン酸による影響はなかった。肺組織の免疫染色では直径15-50 $\mu\text{m}$ の末梢肺動脈のeNOS発現は慢性低酸素暴露 (PH/Oil群、PH/ATRA群) により増強した。

**【結論】** 慢性低酸素暴露により肺動脈圧が上昇し、右心室肥大、末梢肺動脈の筋性化、筋性肺動脈の中膜肥厚が発生したので、慢性低酸素誘起肺高血圧ラットを作製できた。レチノイン酸の投与は、外径 15-50 $\mu\text{m}$  の末梢肺動脈 (肺胞・肺胞管レベル) の筋性化率と 51-100 $\mu\text{m}$  の筋性肺動脈の中膜肥厚を有意に下げたので、肺高血圧血管病変の発生は部分的に抑制されたといえる。しかし、肺動脈圧の上昇と右心室肥大の発生を抑えることができず、体重減少も発生したので、慢性低酸素誘起肺高血圧モデルに対する、レチノイン酸の予防投与の意義は限定的と考えられる。