

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 乙 生命医科学専攻 臨床医学系講座 麻酔集中治療学	氏 名	張 尔泉
審 査 委 員	主 査 田中 利男 副 査 溝口 明 副 査 田口 修		

(学位論文審査結果の要旨)

Effect of all-trans-retinoic acid on the development of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension

著者らは論文において以下の内容を述べている。

レチノイン酸（ATRA）は、白血病細胞における分化誘導療法の治療薬として臨床的に使用されている薬であるが、培養血管平滑筋細胞の増殖抑制作用や一酸化窒素（NO）産生作用が注目されている。NO には、実験的肺高血圧に対する抑制効果がある。肺動脈肺高血圧患者では、血中 ATRA 濃度が低下している。モノクロタリン誘起肺高血圧では、ATRA 投与がその発症を抑制するという報告がある。張らは、別の肺高血圧モデルである、慢性低酸素曝露肺高血圧ラットに対する、ATRA による発症抑制効果を調べた。

オス SD ラットを用い、低酸素曝露開始 1 日前から ATRA(30mg/kg/日)の経口投与を開始した。慢性低酸素曝露（1/2 気圧,10%酸素）によって、平均肺動脈圧（mPAP）の上昇、右心室肥大、本来血管平滑筋を持たない末梢肺血管での筋性血管出現率の上昇、すでに血管平滑筋層を持つ筋性動脈の中膜肥厚が発生した。ATRA 投与は外径 15-50 μ m の末梢肺血管において筋性血管出現率の上昇を抑制し、51-100 μ m の筋性動脈での中膜肥厚の発生を有意に抑制したが、mPAP や右心室肥大への影響はなかった。ATRA 投与で、血中 ATRA 濃度は有意に上昇し、正常ラットにおける体重増加が有意に抑制された。一方、慢性低酸素曝露ラットでは、体重は微増したが、ATRA 投与下の慢性低酸素曝露ラットでは有意に減少した。

ATRA 投与開始後 15 日目に採取した血液では、正常ラットおよび慢性低酸素曝露ラットにおいて、赤血球数、Hb 濃度、ヘマトクリットが有意に低下し、正常ラットにおいて、アルカリフォスファターゼとトリグリセリドが上昇し、慢性低酸素曝露ラットにおいてアルブミン濃度が低下した。

肺組織中の内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）の蛋白発現および血中硝酸イオン濃度は、慢性低酸素曝露ラットで有意に上昇したが、この上昇に ATRA 投与は影響を与えなかった。もともと中膜を持つ筋性動脈の eNOS 発現は、正常ラット、慢性低酸素曝露ラット、レチノイン酸投与慢性低酸素曝露ラットで差を認めなかったが、本来血管平滑筋を持たない末梢肺血管における eNOS 発現は、正常ラットで弱く、慢性低酸素曝露ラット、レチノイン酸投与慢性低酸素曝露ラットで増強していた。

慢性低酸素曝露ラットにおいて、ATRA 投与は、肺高血圧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、mPAP の上昇や右心室肥大の発生を抑制できなかった。さらに ATRA により、体重減少・貧血・アルブミン濃度低下が発生するので、慢性低酸素誘起肺高血圧の発症に対する ATRA の治療効果は、限定的と考えられる。一方、モノクロタリン誘起肺高血圧モデルでは肺高血圧の発症が抑制されるので、肺高血圧に対する、ATRA による発症抑制効果には、モデルによる違いがあるといえる。

以上、本論文は慢性低酸素誘起肺高血圧の進行過程において、末梢肺血管での eNOS 発現の亢進を示すとともに、肺高血圧の病因によって、ATRA による発症抑制効果には違いがある可能性を示した論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Circulation Journal 2010 Aug;74(8):1696-703. Epub 2010 Jul 1.

Zhang E, Jiang B, Yokochi A, Maruyama J, Mitani Y, Ma N, Maruyama K.