

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 矢富 裕

本研究は、レチノイド (all-trans retinoic acid: atRA) の抗炎症作用に着目し、ナノテクノロジーを用いたナノサイズのレチノイド(nano-atRA)を、モノクロタリン(MCT)誘発性肺高血圧モデルラットにネブライザー吸入をすることにより、nano-atRA が肺高血圧や肺血管リモデリングを軽減する、という仮説の検討を予防と治療の両面から試みたものであり、下記の結果を得ている。

- ① 0.12% nano-atRA の吸入は、MCT 注射 4 週間後の右室収縮期圧 (RVSP) 上昇、3 週間後と 4 週間後の右室肥大、4 週間後の末梢肺動脈中膜肥厚を有意に抑制した。
- ② 右室肥大と RVSP に関しては、0.06% nano-atRA 吸入群の 4 週間後と 0.12% nano-atRA 吸入群の 4 週間後の比較で、有意差をもって 0.12% nano-atRA 吸入群にて効果が得られた。
- ③ 0.12%の通常の atRA の吸入では、MCT 注射 4 週間後の RVSP 上昇、右室肥大、末梢肺動脈中膜肥厚に対する有意な抑制効果は得られなかった。
- ④ MCT 注射後 3 週目から開始した 0.12% nano-atRA の吸入は、6 週間後の RVSP 上昇と末梢肺動脈中膜肥厚を有意に抑制した。
- ⑤ 生存率に関しては、予防投与群、治療群ともに、nano-atRA 吸入による有意な改善効果は認められなかった。
- ⑥ MCT 注射後の肺の Akt タンパクと eNOS タンパクのリン酸化が 0.12% nano-atRA の吸入にて増幅したことにより、血管弛緩作用のある一酸化窒素 (NO) 産生と nano-atRA との関与が示唆された。肺における nano-atRA の保護的な役割を、eNOS タンパクの活性化が一部担っていることが推測された。

以上、本論文は、ナノサイズの atRA を用いたネブライザー吸入により、肺高血圧を予防、また治療できる可能性を示した。本研究は、今後の臨床の場において、肺高血圧治療に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。