

審査の結果の要旨

氏名 原 濟

本研究は細胞傷害性を持つ遊離ヒストンが肺動脈血管内皮細胞に及ぼす影響、特に慢性的な影響について検討した。また肺動脈内腔がリモデリングにより狭小化することが病因とされる肺高血圧症に、遊離ヒストンが関わっているのかを明らかにするため、生分解性ポリマーである PLGA にヒストンを封入し、肺動脈末梢に塞栓させることで肺高血圧症となる動物モデルの作製を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 遊離ヒストンを、生体内を想定した 37°C 下においた後に HPAEC に負荷したところ、14 日間以上では熱変性により細胞傷害性が低下することが示された。
2. 低濃度遊離ヒストンを持続して 7 日間負荷したところ、細胞数の低下と炎症性サイトカインの IL-6 の産生が経時的に上昇することが示された。ヒストン濃度が低くても、持続暴露により炎症が引き起こされ、様々な慢性疾患と関連している可能性が示唆された。
3. ヒストンを肺動脈に持続的かつ効果的に負荷するための材料として、ヒストンを封入した PLGA 粒子を作製した。遊離ヒストンの細胞傷害性を保つために放出速度を速める必要があり、分子量の小さい乳酸の環状二量体であるラクチドを加えることで 5 日間程度での全溶解を達成した。PLGA から放出されたヒストンの細胞傷害性が保持されていることも確認した。
4. 粒子を塞栓させた際の血行動態への影響を抑えつつ、肺動脈末梢に塞栓する粒径の最適化を行った。ヒストン封入 PLGA 粒子をラットに投与したが慢性期(14 日後)に右心室圧の上昇は認めず、肺高血圧症動物モデルの作製には至らなかった。しかし、肺動脈に塞栓して持続的に封入された物質を放出することができる粒子は、今後の新薬の開発面で大きな可能性があると考えられる。

以上、本論文は血中の遊離ヒストンが低濃度でも肺動脈血管内皮細胞を傷害し、慢性疾患の病因となる可能性があることを明らかにした。また、肺高血圧症動物モデルの作製には至らなかったものの、肺動脈に持続的かつ効果的にヒストンを届ける材料の開発には成功した。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。