

## 論文の内容の要旨

論文題目 肺動脈性肺高血圧およびそれに伴う右心不全に対する  
新規肺血管リモデリング治療薬としてのビタミン A および  
その誘導体の検討

氏名 沼田 玄理

心血管疾患は世界的にも患者数が多く近年の治療の進歩にもかかわらず、依然死因の上位を占めている。とりわけ右心不全は現在有効な治療法がなく、その分子生物学的メカニズムに関しても不明な点が多い。肺高血圧症 (PH) は右心不全の原因疾患の一つであり、肺血管内皮細胞や平滑筋、弾性組織増殖による肺血管リモデリングの為、肺血管抵抗上昇を来す難病である。PH の進行には血管内皮障害、持続性血管収縮や凝固障害、アポトーシス抵抗性などが関与するものの、現在使用可能である治療薬は主に肺血管拡張を主たる作用としたものであり、これらの肺血管リモデリングを直接抑制することを目的としたものはない。さらに PH の中には肺血管拡張薬が効果不十分な症例や、血管拡張薬の使用に伴い重症肺水腫といった致死的な副作用を呈する症例が存在する。これらの治療抵抗性を示す症例のために、PH の予後は依然不良である。この状況を打開するためには血管拡張作用を有さず肺血管リモデリングを抑制する薬剤開発が必要である。

一方、PH の肺血管リモデリングは悪性腫瘍と類似する点が多く、抗腫瘍薬が注目されている。腫瘍増殖様式とPHリモデリングは類似しており、いずれも核内受容体の関与が示唆されている。

る。核内受容体はヘテロダイマー及びホモダイマーを形成し下流遺伝子を調節するが、レチノイド X 受容体(RXR)  $\alpha$  は様々な核内受容体とヘテロダイマーを形成し、それら受容体機能を調節するモデュレーターである。レチノイド受容体のアゴニストであるレチノイドは遺伝的経路(genomic pathway)、非遺伝的経路(non-genomic pathway)を介して増殖抑制作用を示すことが様々な悪性腫瘍及び増殖性疾患で示されているが、PH とレチノイドの関係性は明らかではない。今回著者は RXR  $\alpha$  アゴニストであるレチノイド、acyclic retinoid(ACR)に着目し、ACR が肺高血圧治療薬になり得るか否か、マウスモデルを用いて解析することとした。

本論文では、近年注目されている低酸素環境下及び vascular endothelial growth factor(VEGF)受容体拮抗薬による肺動脈性肺高血圧モデルマウス (HySU モデル) に対して retinoid X receptor(RXR)  $\alpha$  アゴニストである ACR 及び retinoid A receptor (RAR)  $\alpha$  アゴニストである all-trans retinoic acid(ATRA)を投与し、PH に対するレチノイドの効果を解析した。解析においては、肺血管リモデリングの進行抑制、及び肺血管リモデリングの改善 (reverse remodeling) 効果を、圧容積曲線 (PV loop) による生理学的解析、肺動脈中膜肥厚及び外膜弾性組織の変化を確認するための組織学的解析、肺血管リモデリング関連遺伝子及びタンパク質の変化を確認するための分子生物学的解析を行った。

HySU モデルにおいて ACR は生理学的解析において肺血管抵抗、右室収縮期圧の低下、心拍出量の改善を、組織学的解析において中膜平滑筋層及び外膜弾性板の増殖抑制、分子生物学的解析において endothelin-1、transforming growth factor  $\beta$ 、interleukin 6、

insulin-like growth factor 1 receptor を始めとした増殖及び炎症関連遺伝子の低下を認めた。また PH において活性化される extracellular-signal-regulated kinase(Erk)リン酸化を抑制した。ATRA においてはこれらの効果は認められなかった。また ACR は急性投与において既存 PH 治療薬と異なり肺血管拡張作用を示さなかった。

本研究によりレチノイドの一種である ACR は PH の肺血管リモデリングを改善させ、新規 PH 治療薬となり得る可能性が示唆された。さらに、従来の PH 治療薬とは異なり ACR は急性の肺血管拡張作用を示さず、従来の PH 治療薬の血管拡張作用のために重篤な肺水腫といった合併症が生じる患者群にも適応となる可能性が示唆された。ACR の RXR  $\alpha$  を介した genomic pathway 及び Erk リン酸化抑制を介した non-genomic pathway が PH の形成及び PH 治療に関与しているものと思われる。

また、ACR は肝細胞癌での臨床試験において、ヒトへの副作用が少ないことが確認されており、今後ヒトへの臨床応用も可能と思われる。