

審査の結果の要旨

氏名 沼田 玄理

本論文は肺高血圧症(PH)において、PH の肺血管リモデリングと腫瘍増殖の類似性および増殖抑制作用のあるレチノイドに着目し、従来の治療薬とは全く異なる肺血管リモデリング改善作用を中心とした新規 PH 治療薬の可能性を研究したものであり、下記の結果を得ている。

1. レチノイドの一種である Acyclic retinoid(ACR)は vascular endothelial growth factor receptor 拮抗薬である SU5416 と低酸素環境によって作成された PH モデルマウス (HySU モデル)において、圧容量曲線(PV loop)による血管抵抗、心拍出量、右室収縮期圧の改善、組織学的解析による平滑筋細胞、外膜弾性組織増殖の改善および mRNA による増殖および炎症関連遺伝子発現を改善させ、PH の進展予防効果を持つこと。
2. ACR は HySU モデルにおいて PH 進展予防効果のみならず、PH のリバースリモデリング効果を持つこと。
3. ACR の genomic pathway として retinoid X receptor(RXR) α を介した insulin-like growth factor 1 receptor(IGF1R)抑制が、また non-genomic pathway として extracellular-signal-regulated kinase(Erk)リン酸化の抑制が HySU モデルにおける PH 改善の機序の一つと示唆されること。
4. ACR は既存の肺高血圧薬とは異なり、急性投与において肺血管拡張作用を持たず、肺血管拡張作用に伴う合併症が生じやすい重症 PH においても適応となる可能性が示唆されたこと。

以上、本論文は PH マウスモデルにおいてレチノイドの一種である ACR により肺血管平滑筋および外膜弾性組織の増殖抑制を介して、PH の予防およびリバースリモデリング効果が得られることを明らかにした。

本論文は既存の PH 治療薬とは全く異なる機序の肺血管リモデリング改善薬開発の可能性を示唆したものであり、既存 PH 治療薬に不応、および既存 PH 治療薬の肺血管拡張作用に伴う合併症の発症が危惧される重症 PH において、新たな治療薬開発および PH の機序の解明に重要な貢献をなすと考えられる。

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。