

# Inhibition of nitric oxide synthase unmasks vigorous vasoconstriction in established pulmonary arterial hypertension

石川, 真理子

<https://doi.org/10.15017/1931795>

---

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : (c) 2017 The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License.

氏 名：石川（田中） 真理子

論 文 名：Inhibition of Nitric Oxide Synthase Unmasks Vigorous Vasoconstriction  
in Established Pulmonary Arterial Hypertension

（重症肺動脈性肺高血圧症において、一酸化窒素合成酵素の阻害は  
強い血管過収縮を誘発する）

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

肺動脈性肺高血圧症（PAH）の病態生理において、内皮由来の一酸化窒素（NO）の生物学的利用能の障害が、重要な役割を担っていると広く認識されている。一方、比較的多くの PAH 患者においてアセチルコリン（内皮依存性血管弛緩物質）の静脈投与が、肺血管の有意な弛緩反応を起こすという臨床研究がある。本研究では、PAH の病態進行において、NO の生物学的利用能が動的に変化するという仮説を立てた。Sprague-Dawley ラットに、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体拮抗薬 Sugen5416 を皮下投与した後に、3 週間の低酸素に暴露し、その後常酸素に戻して PAH モデルを作製した。作製開始から 1、3、5、8 週が経過した全てのラットにおいて、収縮期肺動脈圧の指標である右室収縮期圧（RVSP）は上昇し、病理組織では閉塞性血管病変を形成した。一酸化窒素合成酵素（NOS）の急性阻害は 1 週時点では血行動態に影響を及ぼさなかったが、3、5、8 週時点では RVSP をさらに上昇させた。特に 8 週時点では、実験を行ったすべての個体が死に至った。一方、ニトロプルシドナトリウム（内皮非依存性血管弛緩物質）静脈投与は 1 週 8 週時点の両群で、有意に RVSP を減少させたのに対し、アセチルコリン（内皮依存性血管弛緩物質）静脈投与は 8 週時点のみ RVSP を減少させ、1 週時点では RVSP を変化させなかった。さらに、肺における NO を介した環状グアノシンーリン酸は、NOS の急性阻害によって、8 週時点では有意に減少したが、1 週時点では減少しなかった。結論は、Sugen5416/低酸素/常酸素暴露 PAH ラットにおいて、PAH 初期では NO の生物学的利用能は障害されるが、病態の進行に伴って回復し、重症期 PAH においては内皮由来 NO が重篤な肺動脈過収縮に拮抗することで、重要な保護的役割を果たしている。本研究結果は、重症 PAH において、内因性 NO によって抑制されていた血管収縮成分が、病態生理へ大きく関与しているという薬理的証拠を明確にした。