

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.

(別紙様式2)

| | | | | | |
|--------|--|------|----|----|----|
| 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 | | | | |
| 論文調査委員 | 主査 | 九州大学 | 教授 | 北園 | 孝成 |
| | 副査 | 九州大学 | 教授 | 中西 | 洋一 |
| | 副査 | 九州大学 | 教授 | 笹栗 | 俊之 |

論文審査の結果の要旨

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 cGMP 濃度の上昇は、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。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。