

Proteinase-activated receptor 1 antagonism ameliorates experimental pulmonary hypertension

桑原, 志実

<https://hdl.handle.net/2324/2236061>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学) , 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



(別紙様式 2)

氏 名	桑原 志実			
論 文 名	Proteinase-activated receptor 1 antagonism ameliorates experimental pulmonary hypertension			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	塩瀬 明
	副 査	九州大学	教授	笹栗 俊之
	副 査	九州大学	教授	中西 洋一

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肺高血圧において血栓性病変は広く観察される病理所見である。肺動脈は、プロテイナーゼ活性化型受容体 1 (PAR₁) を介してトロンビンに対する血管収縮反応を示す点で特徴的な血管である。本研究は、肺高血圧の病態形成における PAR₁ の役割を明らかにすることを目的とする。モノクロタリン誘発肺高血圧モデルラットに PAR₁ 拮抗薬を投与すると、肺血管抵抗の上昇と右室肥大の形成が有意に抑制され、生存率が改善した。摘出肺灌流実験において、モノクロタリン誘発肺高血圧モデルラットにおける PAR₁ アゴニストに対する昇圧反応は対照群に比べて有意に増強した。肺動脈における PAR₁ mRNA 発現レベルは、体血管系動脈と比較して有意に高いことが、リアルタイム PCR で明らかになった。野生型マウスと比較して、PAR₁ 遺伝子欠損マウスにおける低酸素誘発肺高血圧の血行動態と組織学的所見が改善した。結論として、PAR₁ は、肺動脈に特異的に発現し、その発現が肺高血圧において亢進することが明らかとなった。このことが、PAR₁ が齧歯類肺高血圧モデルの病態形成に重要な役割を果たすことの基盤と考えられる。PAR₁ は、肺高血圧の新たな治療標的となる可能性を有する。

以上の実験結果はこの方面の研究に新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、実験結果等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およ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、試験は合格とした。