

# Chronic Inhibition of Toll-Like Receptor 9 Ameliorates Pulmonary Hypertension in Rats

石川, 智一

<https://hdl.handle.net/2324/5068172>

---

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

(別紙様式2)

氏名	石川 智一
論文名	Chronic Inhibition of Toll-Like Receptor 9 Ameliorates Pulmonary Hypertension in Rats
論文調査委員	主査 九州大学 教授 山浦 健 副査 九州大学 教授 小野 悦郎 副査 九州大学 教授 塩瀬 明

## 論文審査の結果の要旨

主論文内容の要旨：

背景：Toll様受容体9番 (toll-like receptor 9: TLR9) が心血管病の原因に関与していることが近年多く報告されているが、肺高血圧症におけるTLR9の役割は依然として未解決のままである。申請者らはTLR9が肺高血圧症の進展に寄与していると仮説を立てた。

方法と結果：モノクロタリン (monocrotaline: MCT) 誘発性肺高血圧ラットモデルを用いてTLR9が血行動態パラメーターに与える影響を調べた。MCT暴露ラットは14日目に、血漿ミトコンドリアDNAマーカーが上昇しておりそれらがTLR9によって認識された結果、肺におけるTLR9の活性化とIL-6 mRNAの上昇を来した。さらに21日目には右室収縮期圧と総肺血管抵抗が上昇し、肺血管リモデリング、マクロファージ集簇を来した。予防プロトコールにおいて、選択的TLR9阻害薬 (E6446) もしくは非選択的TLR9阻害薬 (クロロキン) の投与 (MCT投与3日前からMCT投与後21日目まで) によって、右室収縮期圧・総肺血管抵抗・肺血管リモデリング・マクロファージ集簇の上昇が軽減された。2つの阻害薬はまたNF- $\kappa$ B活性化やIL-6mRNA上昇を同程度軽減させた。短期治療プロトコールにおいて、E6446治療 (MCT投与後14日目から17日目) によりNF- $\kappa$ B活性化とIL-6mRNA上昇をほぼ正常化し、マクロファージ集簇を低下させた。さらに治療期間を延長させたプロトコールにおいて、E6446治療 (MCT投与後14日目から24日目) により総肺血管抵抗や肺血管リモデリングを改善し、さらに生存率を改善した。

結論：TLR9はNF- $\kappa$ B-IL-6経路を介した肺高血圧症の進展に寄与しており、TLR9 阻害は肺高血圧症の新たな治療戦略となりうる。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。