

氏名 池田 哲也  
授与した学位 博士  
専攻分野の名称 医学  
学位授与番号 博甲第 4050 号  
学位授与の日付 平成22年 3月25日  
学位授与の要件 医歯学総合研究科生体制御科学専攻  
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Inhibitory Effects of Simvastatin on Platelet-derived Growth Factor Signaling in Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells From Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension  
(シンバスタチンによる特発性肺動脈性肺高血圧患者の肺動脈平滑筋細胞における血小板由来増殖因子のシグナル伝達に対する抑制効果)

論文審査委員 教授 佐野 俊二 教授 二宮 善文 准教授 五藤 恵次

#### 学位論文内容の要旨

特発性肺動脈性肺高血圧(IPAH)は、肺細動脈の閉塞につながる肺動脈平滑筋細胞(PASMC)の異常な増殖を特徴とした進行性の疾患である。血小板由来増殖因子(PDGF)のシグナル伝達の抑制は、IPAH治療の標的として注目され始めている。我々は6例の肺移植患者から得たPASMCにおいて、PDGFにより誘発される細胞増殖および細胞遊走に対するHMG-CoA還元酵素阻害剤・シンバスタチンの抑制効果を評価した。PDGFによる刺激によりIPAH患者のPASMCは正常コントロールのPASMCに比較して3H-チミジン取り込みによる評価で有意に高率の増殖を見せた。シンバスタチン(0.1  $\mu$ mol/L)はIPAH患者由来PASMCにおいてPDGFにより誘発される細胞増殖を有意に抑制したが、同じ濃度では正常コントロール細胞の増殖は阻害しなかった。ウェスタン・ブロットによる解析で、シンバスタチンは細胞周期阻害作用を持つp27の発現を有意に増加させていた。PDGFはIPAH患者由来PASMCの細胞遊走距離を正常PASMCに比較して有意に増加させ、シンバスタチン(1  $\mu$ mol/L)はPDGFによる細胞遊走を有意に抑制した。免疫蛍光染色でIPAH患者由来PASMCにおいてシンバスタチン(1  $\mu$ mol/L)はRhoAの細胞質から細胞膜への移動を抑制し、アクチン線維の形成を阻害した。結論として、シンバスタチンはIPAH患者由来PASMCにおいてPDGFによる異常なシグナル伝達を抑制した。

#### 論文審査結果の要旨

特発性肺動脈性肺高血圧(IPAH)は、肺細動脈の閉塞につながる肺動脈平滑筋細胞(PASMC)の異常な増殖を特徴とした進行性の疾患であり、血小板由来増殖因子(PDGF)のシグナル伝達の抑制は、IPAH治療の標的として注目され始めている。

本研究は、6例の肺移植患者から得たPASMCにおいてPDGFにより誘発される細胞増殖および細胞遊走に対するHMG-CoA還元酵素阻害剤・シンバスタチンの抑制効果を評価したものであり、シンバスタチンはIPAH患者由来PASMCにおいてPDGFによる異常なシグナル伝達を抑制することを初めて証明した。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。