

氏名	清水 啓子
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 4678 号
学位授与の日付	平成25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 Hemin Treatment Abrogates Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension
(ヘミン投与によるモノクロタリン誘発性肺高血圧症の抑制)

論文審査委員 教授 三好 新一郎 教授 伊藤 浩 教授 市場 晋吾

学位論文内容の要旨

肺高血圧症(PH)は病因不明の予後不良な進行性の疾患で、有効な治療法がない状態が続いている。我々は、モノクロタリン(MCT)誘発性 PH ラットでは肺の炎症が亢進する一方で、抗炎症作用を持つストレス蛋白 Heme Oxygenase-1(HO-1)が肺に発現し保護的に働く事を示してきた。本研究では MCT 誘発性 PH ラットに HO-1 の誘導物質である Hemin を投与しその効果を検討した。

MCT 投与後 Hemin を投与したラットでは、MCT 投与後生食のみを投与したラットと比べ、右室圧の低下や TNF- α mRNA の発現の低下を認め、肺の組織学的変化も軽度、肺間質の好中球数も微増であった。一方で、HO-1 mRNA の発現量は、MCT 投与後 Hemin 投与で更に増加した。

これらより、Hemin 投与により HO-1 が誘導され、肺炎症が有意に軽減、MCT 誘発性 PH が抑制された事が分かった。

Hemin は抗炎症作用を介して MCT 誘発性 PH を改善し、その機序として HO-1 の関与が考えられた。Hemin 誘導体は PH の治療薬となる可能性があると考えられた。

論文審査結果の要旨

肺高血圧症 (PH) は原因不明の予後不良な進行性の疾患で、有効な治療法がない状態が続いている。本研究者らはモノクロタリン (MCT) 誘発性 PH ラットでは肺の炎症が亢進する一方で、抗炎症作用をもつストレス蛋白 Heme Oxygenase-1(HO-1)が肺に発現し保護的に働くことを示してきた。本研究は、MCT 誘発性 PH ラットに HO-1 の誘導物質である Hemin を投与し、その効果を検討したものである。その結果、MCT 投与後 Hemin を投与したラットでは、MCT 投与後生食のみを投与したラットと比べ、右室圧の低下や TNF- α mRNA の発現低下を認め、肺の組織学的変化も軽度、肺間質の好中球数も微増であった。一方で、HO-1 mRNA の発現量は、MCT 投与後 Hemin 投与で更に増加した。これらの結果は、Hemin 投与により HO-1 が誘導されて肺炎症が軽減されることで MCT 誘発性 PH が抑制されることを示した重要な所見であり、価値ある業績であると認める。

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。