

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	循環病態科学領域 循環病態内科学教育研究分野 三浦 尚武
指導教授氏名	富田 泰史
論文審査担当者	主 査 村上 学 副 査 今泉 忠淳 副 査 黒瀬 顕
<p>(論文題目)</p> <p>Inhibition of Src ameliorates the progression of pulmonary arterial hypertension in experimental mouse model (肺動脈性肺高血圧症モデルマウスにおいて、Src の抑制は肺高血圧症の進行を改善する)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、肺細動脈の進行性リモデリングを特徴とし、右心不全を引き起こす。Src は細胞の生存と増殖を制御する多くのシグナル伝達経路に関与しているが、PAH の病態における Src の役割は不明である。</p> <p>8 週齢の野生型マウス (C57BL/6) にモノクロタリン (MCT 600mg/kg) を腹腔内投与して PAH を惹起した。一部に特異的 Src 阻害薬 PP1 (4mg/kg) を MCT と同時に注射した。17 週齢に右心カテーテル検査を行い、右室圧を測定した。右室収縮期圧はコントロールマウス (ビヒクル投与群) より MCT 投与マウスで有意に高値であった ($60.1 \pm 8.1 \text{ mmHg}$ vs. $20.6 \pm 1.1 \text{ mmHg}$, $p=0.01$)。MCT+PP1 投与マウス ($32.8 \pm 12.7 \text{ mmHg}$) とコントロールマウスの間に差は認められなかった。肺細動脈の総血管面積に対する内腔面積の比は、コントロールマウスより MCT 投与マウスで有意に低値であった (0.36 ± 0.02 vs 0.54 ± 0.06, $p=0.04$) が、MCT+PP1 投与マウス (0.42 ± 0.07) とコントロールマウスの間に差は認められなかった。全血管面積に対する血管壁の面積比は、コントロールマウスより MCT 投与マウスで有意に高値であった (0.64 ± 0.02 vs 0.46 ± 0.06, $p=0.04$) が、MCT と PP1 投与マウス (0.58 ± 0.07) とコントロールマウスの間に差は認められなかった。次にヒト肺動脈平滑筋培養細胞にエンドセリンを添加し、PP1 の有無による影響を検討したところ、エンドセリン刺激により IL-6 遺伝子発現が増加すること、PP1 により抑制されることを確認した。</p> <p>本研究では PAH の進行に対する Src 阻害薬 PP1 の効果を評価し、MCT 誘発 PAH マウスにおいて PP1 が右室収縮期圧の上昇、肺動脈リモデリング、肺線維化を改善することを示した。Src は非受容体細胞質チロシンキナーゼであり、Ras/ミトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) 経路やホスファチジルイノシトール-3 キナーゼ/Akt 経路など、細胞増殖、遊走、血管新生、細胞生存に重要な経路の必須分子である。本研究では Src 阻害薬により PAH の進行を抑制する可能性が示唆された。PAH 治療に新たな治療法を示す論文であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	弘前医学 2024, in press.