

学位授与番号：甲 1048 号

氏 名：藤本 義隆

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 11 月 8 日

学位論文名：

Pulmonary hypertension due to left heart disease causes intrapulmonary venous arterialization in rats.

(ラットにおける左心系病変に伴う肺高血圧は肺内肺静脈の動脈化を引き起こす)

学位論文審査委員長：教授 本郷賢一

学位論文審査委員：教授 竹森重 教授 橋本和弘

論文要旨

氏名	藤本 義隆	指導教授名	井田 博幸
----	-------	-------	-------

主論文

Pulmonary hypertension due to left heart disease causes intrapulmonary venous arterialization in rats

(ラットにおける左心系病変に伴う肺高血圧は肺内肺静脈の動脈化を引き起こす)

Yoshitaka Fujimoto, Takashi Urashima, Fumie Kawachi, Toru Akaike, Yoichiro Kusakari, Hiroyuki Ida, Susumu Minamisawa.

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery,

2017 Nov;154(5):1742-1753.e8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.06.053. Epub 2017 Jul 5.

要旨

左心系病変に伴う肺高血圧症 (PH-LHD) は、左室収縮不全患者の 60%、拡張不全患者の 70%、有症状僧房弁疾患のほぼ 100%に合併し、肺高血圧症の原因疾患として最も頻度が高いことが知られる。PH-LHD の発症メカニズムは十分に研究されてなく、いまだ有効的な内科的治療法は確立されていない。そこで本研究では、PH-LHD モデルラットを、クリップを用いて左房狭窄による血行学的機序で確立し、肺内肺静脈の変化を観察することで、そのメカニズムを解明することを目的とした。肺動脈性肺高血圧では肺動脈リモデリングが病態形成に重要であるが、「PH-LHD では肺動脈だけでなく、肺静脈においてもリモデリングが起こる」という仮説をたて、PH-LHD モデルに対し、組織学的検査、分子生物学的検討を行った。

5 週齢の Sprague-Dawley ラットを左房狭窄群と対照群の 2 群に分け、術後経時的に心エコー検査を行った。術後 10 週目に心臓カテーテル検査を施行し、その後に解剖を行った。心エコー検査では、左房狭窄群の左室流入血流速度の増加が認められた。そして、心臓カテーテル検査では、左房狭窄群の右室圧上昇を認め、右室重量増加が確認されたことから、PH-LHD と考えられた。組織学的所見では、左房狭窄群の肺動脈だけでなく、肺静脈の中膜肥厚が認められ、肺静脈が動脈化するリモデリングが生じていると考えられた。さらに、DNA マイクロアレイ検査を含む mRNA、タンパク質発現検査において、左房狭窄群では α -平滑筋アクチン、TGF- β やエンドセリン-1 の発現亢進が認められた。

ラットでの PH-LHD モデル作製は本研究が世界で最初であり、PH-LHD において肺静脈の動脈化が認められることを示すことができた。今後このモデルを利用することで、PH-LHD の詳細な発症機序を解明し、内科的治療法の開発に発展させることが出来るものと期待される。

学位論文審査結果の要旨

藤本義隆氏の学位申請論文は主論文1編よりなり、タイトルは「Pulmonary hypertension due to left heart disease causes intrapulmonary venous arterialization in rats」、日本語では「左心系病変に伴う肺高血圧症のモデルラット作製およびその病態解明」と題され、2017年にThe Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery誌に発表された。同誌のインパクトファクターは2016年で4.446である。指導教授は、小児科の井田博幸教授である。

平成29年10月25日、橋本和弘教授、竹森重教授ご臨席のもと公開学位審査会が開催されました。藤本氏による研究内容発表に続いて質疑応答が行われ、以下の質問があった。

- 1) 動物モデルを5例作製し比較したとのことであるが、例数の根拠は？
- 2) 左房にクリップをかけて狭窄を作製するというアイデアはどのようにして考えついたのか？
- 3) 左房にクリップを用いてハーフクランプにした状態と思われるが、肺静脈や左房の変形はないのか？肺静脈がクランプされている可能性はないのか？
- 4) 静脈グラフトの狭窄では、主に内膜肥厚が生じるが、肺静脈の中膜肥厚が生じたのは異なる機序が働いているのか？
- 5) このモデルが有効なモデルである根拠は？
- 6) 実臨床における病態との関連は？

藤本氏はこれら全ての質問に的確に回答し、有用な議論がなされた。その後、橋本教授、竹森教授と慎重に審議した結果、本研究は左心系病変に伴う肺高血圧症という実臨床に即した動物モデルを新たに開発したことで大変意義があること、病態解析や治療介入など今後の発展が期待される素晴らしい研究であることより、学位を授与するに十分な価値があると判断した。

尚、Thesisの修正・再提出が必要であり、再提出されたThesisが適切に修正されていることを確認いたしました。