

学位論文抄録

モノクロタリンによるラット肺高血圧症は、低圧・低酸素環境下にて重症化し
plexiform lesionを形成する

(Rat model of pulmonary hypertension induced by monocrotaline hydrochloride is
enhanced by the conditioning of hypobaric hypoxia: formation of plexiform lesion)

森 松 嘉 孝

指導教員

竹屋 元裕 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻細胞病理学

学位論文抄録

[目的] 肺高血圧症は著明な循環動態の異常と肺動脈のリモデリングを来す疾患で、その病態は進行性かつ難治性である。ヒト肺高血圧症症例からの検体採取は困難であることから、これまでに種々の動物モデルが開発されてきたが、重症肺高血圧症に酷似したモデルは報告されていない。そこで今回、二つのラット肺高血圧症モデル作成手技を併用することにより、簡便かつ重症の新たなヒト肺高血圧症動物モデルを作成することとした。

[方法] monocrotaline hydrochloride 60mg/kg を腹腔内投与したラットを、380 mmHg、FiO₂ 0.11 の低圧・低酸素チャンバー内で飼育し、三週間後に体重変化、右室重量、循環動態、および病理組織学的検討を行い、四週後にも組織学的評価を行った。

[結果] 本モデルは、既存のラット肺高血圧モデルに比べて、体重増加が最も不良で、右室収縮期圧は有意に高く、中隔・左室に対する右室重量比も有意に上昇していた。組織学的には HE 染色にて血管壁が巣状に内腔へ隆起し、肺動脈内腔をスリット状に閉塞するような、FactorVIII 陽性細胞の増殖を認め、plexiform lesion の形成をみた。また、muscle actin のマーカーである HHF35 免疫染色にて中膜の有意な肥厚を認め、EVG 染色では、Neointimal lesion により肺動脈内腔は著明に狭窄していた。この狭窄度のスコアリングは本モデルにおいて最も強く、中隔・左室に対する右室重量比との間に正相関がみられた。また、FactorVIII 免疫染色による内皮細胞評価では、本モデルの陽性度が最も低く、強い内皮障害が示唆された。本モデルの特徴的所見として、大小の肺動脈内腔を完全に閉塞する血栓が散見され、これは Picro Marolly、PTAH 染色の結果、フィブリン血栓と判明した。更に、電子顕微鏡検査でも血管壁に赤血球を伴った血小板の凝集を認め、内皮細胞の消失と基底膜の破壊が確認された。一方、血管周囲に集簇していた細胞に関しては、ED1 陽性であったことからマクロファージと判明し、これらマクロファージについては本重症モデルにて ED2、SR-A 陽性率が最も高く、M2 マクロファージ優勢と判明した。

[考察] モノクロタリンによって惹起された内皮障害は、低圧・低酸素環境に曝露される事によって更に内皮障害と中膜肥厚が進行し、フィブリン血栓・plexiform lesion を形成するが、そのメカニズムは不明である。ただし、血管周囲に M2 マクロファージが有意に集簇することから、M2 マクロファージが病態形成に関与している可能性がある。

[結論] モノクロタリンを投与されたラットは、低圧・低酸素環境下に曝露される事により肺高血圧が重症化し、血栓および plexiform lesion を形成することから、この動物モデルが新たな重症肺高血圧症のスタンダードモデルになる可能性がある。