

森松 嘉孝 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

肺高血圧症は、肺動脈がリモデリングを来し右心不全と呼吸不全が誘発され、治療効果も弱く、予後不良の疾患である。また、生検組織を得ることが難しく研究が困難な疾患でもある。今日までに、モノクロタリンや低圧・低酸素環境を使用した肺高血圧症動物モデルが開発されてきたが、重症肺高血圧症に類似した病理病態を示すモデルは開発されていない。そこで、申請者は、今日まで作成されてきたモデルを併用し、重症肺高血圧症の病理像である plexiform lesion を示す動物実験モデルを作成することを目指した。

モノクロタリンをラット腹腔内に投与し、380 mmHg の低気圧環境で3週あるいは4週飼育した。この環境は、海拔 5800m に相当し、吸気酸素濃度が約 10% の低酸素環境となる。3週間の観察で、モノクロタリンと低圧・低酸素共刺激モデルは、モノクロタリンあるいは低圧・低酸素単独刺激モデルと比較して、体重増加が不良で、右室収縮期圧は高く、右室重量比も上昇した。肺病理組織所見は、共刺激モデルでは、血管周囲の炎症、中膜の強い肥厚、内腔の狭窄ならびに neointimal lesion の形成が認められた。さらに血管内腔への血管壁膨隆が強く認められ、血栓による肺動脈内腔閉塞と plexiform lesion の初期像を示唆する所見が得られた。他方、モノクロタリン刺激モデルでは、血管周囲の炎症細胞が認められ、低圧・低酸素刺激モデルでは中膜の肥厚が認められ、血管内腔への血管壁膨隆は軽度であった。そこで、モノクロタリンと低圧・低酸素共刺激モデルにおいて4週後の肺病理組織を検討した結果、血栓は Picro Marolly および PTAH 染色陽性でありフィブリン血栓と証明され、plexiform lesion では Factor VIII 陽性内皮細胞が Ki67 陽性となり、スリット形成を伴った内皮細胞増殖が確認され、重症肺高血圧症の病理像に酷似していた。また、血管周囲には M2 マクロファージが集積していた。電子顕微鏡検査にて、血管壁に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。以上より、申請者は、モノクロタリンと低圧・低酸素共刺激により肺高血圧が重症化し血栓および plexiform lesion が形成されることから、本モデルが重症肺高血圧症の動物実験モデルになる可能性があると結論した。

審査では、モノクロタリンあるいは低圧・低酸素の単独あるいは共刺激モデルの長期予後と病理像の変化、他臓器血管の病態、活性酸素や NO やエンドセリンおよび VEGF の発症への関与、リモデリングの機構、等について討論がなされ、申請者からは概ね妥当な回答が得られた。

本研究は、モノクロタリンと低圧・低酸素共刺激により肺高血圧が重症化し血栓および plexiform lesion が形成されることから、本モデルが重症肺高血圧症の動物実験モデルになる可能性を示したもので、学位に価する研究であると評価した。

審査委員長 呼吸器病態学担当教授

興 昭 博 次

審査結果

学位申請者名：森松 嘉孝

専攻分野：細胞病理学

学位論文名：

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)

指導教員名：竹屋 元裕 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 23 年 7 月 20 日

審査委員長 呼吸器病態学 担当教授

審査委員 機能病理学 担当教授

審査委員 微生物学 担当教授

審査委員 呼吸器外科学 担当教授

興 梶 博 次

伊 藤 隆 明

赤 池 孝 章

鈴 木 実