

## 論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 創 第 88 号	氏 名	常松 保乃加
学位論文題目	藍葉による右室肥大を伴わない肺血管中膜肥厚形成機序の解明		
<p><b>【目的】</b>          藍葉を原料とする生薬「青黛」を長期服用した潰瘍性大腸炎患者において肺動脈性肺高血圧症 (PAH) を発症した症例が複数報告されており、厚生労働省から注意喚起がなされたものの発症機序は不明である。そこで本研究では、藍葉含有成分indicanとその代謝物であるインドキシル硫酸 (IS) に着目した。PAHの病態形成には血管内皮傷害、血管平滑筋細胞増殖による肺血管壁肥厚が中心的な役割を果たすことから、これらの化合物の肺血管中膜肥厚形成に対する作用を検討した。</p> <p><b>【方法・結果】</b>          雄性 Wistar rat を通常餌摂餌 (Control) 群、5%藍葉含有餌摂餌 (藍葉) 群、5%藍葉および5%AST120 (クレメジン®) 含有餌摂餌 (AST) 群の3群に分け、6ヵ月摂餌後、肺および心臓を摘出した。すべての動物実験は、徳島大学大学院医歯薬学研究部倫理委員会の承認のもと実施された (許可番号: T2020-80)。6ヵ月間の藍葉投与により、右室重量の増加が認められなかったものの肺動脈中膜肥厚が認められ、AST 群ではそれは抑制された。1ヵ月間の藍葉投与では中膜肥厚は誘発されなかった。Gene Expression Omnibus (GEO) 解析により、Associated PAH 患者肺組織、Idiopathic PAH 患者肺組織およびラット PAH モデル肺組織において共通して上昇する 10 個の遺伝子を抽出した。それら遺伝子について、6ヵ月間藍葉投与を行った肺組織を用いてリアルタイム PCR により mRNA 発現を確認したところ、藍葉投与によりエンドセリン-1 (ET-1) のみ発現上昇を認めた。蛍光免疫染色により、投与期間1ヵ月の藍葉群では肺動脈血管内皮における ET-1 発現上昇が確認された。MTT assay により、ラット大動脈血管平滑筋細胞において IS による細胞増殖の促進が確認されたが、indican では認められなかった。ヒト臍帯静脈内皮細胞において、indican および IS 刺激により aryl hydrocarbon receptor (AhR) の標的遺伝子である CYP1A1、および ET-1 の mRNA 発現上昇が認められ、AhR 阻害剤 CH223191 は CYP1A1 の発現上昇を抑制したものの ET-1 の発現上昇は抑制しなかった。Indican, IS による ET-1 mRNA 発現上昇作用は抗酸化剤 N-acetyl-L-cysteine により抑制された。</p> <p><b>【結論・考察】</b>          藍葉含有成分である indican や IS は、早期での内皮由来 ET-1 発現上昇を介して肺血管中膜肥厚を誘発させることが考えられた。それらによる ET-1 発現誘導機序は活性酸素種産生を介しており、AhR 活性化とは独立していることが示唆された。</p>			