




論文審査の結果の要旨

報告番号	甲創第88号	氏名	常松保乃加
審査委員	主査	藤野裕道	
	副査	土屋浩一郎	
	副査	篠原康雄	

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

審査結果の要旨

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で肺動脈性肺高血圧症 (PAH) を発症した症例が複数報告され、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) の肺血管中膜肥厚形成に対する機序を検討した。

4週齢の雄性 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 AST120 (クレメジン®) 含有餌摂餌 (AST) 群の3群に分け6ヵ月摂餌させたところ、藍葉群で右心室肥大を伴わない肺動脈中膜肥厚が認められ、AST群で抑制された。

次に Gene Expression Omnibus (GEO) データを用いて、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、それら遺伝子について今回の動物実験で得られた肺組織の mRNA 発現を確認したところ、藍葉群において血管平滑筋増殖を惹起するエンドセリン-1 (ET-1) の有意な発現上昇を認めた。またラット大動脈血管平滑筋細胞を用いて細胞増殖活性を MTT assay で評価したところ、IS は濃度依存的な細胞増殖が確認されたが、*indican* では認められなかった。さらに、ヒト臍帯静脈内皮細胞において *indican* および IS 刺激により ET-1 の mRNA 発現上昇が観察され、これは抗酸化剤の添加により抑制された。

以上の結果より、藍葉成分による肺血管中膜肥厚形成には、*indican* 代謝物である IS による直接的な血管平滑筋増殖作用に加え、*indican* や IS による活性酸素産生を通じた内皮細胞における ET-1 誘導が関与することを明らかにした。本研究論文は青黛による PAH 発現機序の一端を解明したものであり、博士論文に値するものであると判定した。