

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 岸 本 泰 明

論 文 題 目

Hydrogen ameliorates pulmonary hypertension in rats
by anti-inflammatory and anti-oxidant effects

(分子状水素は、ラット肺高血圧を抗炎症および
抗酸化作用により改善する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

門 下 健 治 

委員

名古屋大学教授

室 原 豊 明 


委員

名古屋大学教授

碓 氷 章 孝 

指導教授

名古屋大学教授

小 島 啓 二 

論文審査の結果の要旨

今回、モノクロタリン誘発肺高血圧ラットにおいて、分子状水素が STAT3/NFAT 系を介して抗炎症および抗酸化作用により肺高血圧が改善することを確かめた。組織学的評価の結果、分子状水素が肺高血圧を改善し、それは抗炎症・抗酸化ストレス作用によるものであることを確認した。また、STAT3/NFAT 系を抑制によるものであることを示した。この結果、分子状水素が肺高血圧の治療薬として有用である可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. モノクロタリンは投与後、肝臓にて代謝され、マクロファージをはじめとする炎症の関与により肺動脈中膜肥厚をきたす肺高血圧モデルである。モノクロタリンの毒性を示すには時間を要し、肝臓や心臓をはじめとする肺動脈以外の血管にも影響を与える報告はあるが、投与後16日においてはまだ、組織学的には肺動脈のみに所見を認めるのみである。また、投与後28日程度で肺高血圧により死に至るため、他の部位での評価は難しいモデルである。
2. 分子状水素の有効性については動物モデルでもヒトでもさまざまな疾患モデルで行われているが、直接的なターゲットについては未だ不明である。抗炎症・抗酸化ストレス作用の報告があり、今回はマクロファージ・8OHdG の関与により示した。また肺高血圧に関与するパスウェイである NFAT/STAT3 の抑制も証明した。
3. 肺高血圧においては、血管密度が減少することが報告されている。血管密度を評価する方法はいくつか存在するが、本研究では個体の違いを補正するために肺胞の数で補正し、これは確立された手法である。また、1視野あたりの肺胞数についての違いは3群間において認められなかった。
4. NADPH は肺高血圧においても関与が報告されており、また酸化ストレスの産生源としても言われている。鉄ニトリロ三酢酸の投与されたラットにおいて、分子状水素が抗酸化ストレス作用を介して腎毒性を抑制する報告があり、NADPH の抑制と STAT3 の抑制が証明されている。今回は、酸化ストレスマーカーとして 8OHdG を使用した。
5. 分子状水素のヒトへの臨床応用として、パーキンソン病やメタボリックシンドロームへの有効性が示されている。また、心停止蘇生後患者に対する分子状水素の効果については臨床研究が進行中である。分子状水素の副作用は少なく、肺高血圧症に対して臨床応用できる可能性は十分にあると思われる。しかし本研究は予防モデルであり、肺高血圧患者における臨床応用については、さらなる研究が必要であると考えられる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	岸本泰明
試験担当者	主査 門松健一 室原豊明 碓氷章彦 指導教授 小島啓二			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. モノクロタリンの作用機序について
2. 分子状水素の作用機序について
3. 肺高血圧の血管密度について
4. 肺高血圧におけるNADPHについて
5. 分子状水素のヒトへの臨床応用について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。