

乙 第 号

中村 篤宏 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	中村 篤宏
論文審査担当者	委員長	教 授	斎藤 能彦
	副委員長	教 授	吉栖 正典
	委 員	教 授	高澤 伸
	委 員	教 授	谷口 繁樹
	委 員	教 授	木村 弘
	(指導教員)		

主論文

Oral Administration of a Novel Long-acting Prostacyclin Agonist with Thromboxane Synthase Inhibitory Activity for Pulmonary Arterial Hypertension

肺高血圧症に対するトロンボキサン合成阻害作用をもった
新規長期作用型プロスタサイクリンアゴニストの経口投与

中村 篤宏、永谷 憲歳、小幡 裕明、酒井 克也、酒井 芳紀、吉川 雅則、
濱田 薫、松本 邦夫、木村 弘

Circulation Journal

2013年8月1日 Vol.77 No.8, 2127 – 2133

論文審査の要旨

肺動脈性肺高血圧症は予後不良の疾患であるが、プロスタサイクリンとトロンボキササン A2 のアンバランスが病態進行に深く関わっていることが報告されている。近年はプロスタサイクリンをはじめとした血管拡張薬の臨床応用が進み臨床成績は向上している。特にプロスタサイクリンの持続静注療法は肺血管抵抗の低下・身体症状の改善と共に予後の改善も報告されている。しかし分子構造上プロスタノイド骨格を有することで代謝時間は非常に短く、投与経路も煩雑となり難点も多い。今回検討された薬剤 ONO-1301 は分子構造上プロスタノイド骨格をもたずプロスタサイクリン活性とトロンボキササン合成阻害作用を併せ持った長期作用性プロスタノイド物質である。この薬剤を用いてラット肺高血圧症モデルへの治療効果と機序の解明がなされた。治療効果検討では ONO-1301 の投与により血行動態・病理学的にも治療群での改善をみとめた。また臨床応用されている薬剤であるエンドセリン受容体拮抗薬や PDE5 阻害薬との生存率比較でも劣勢はみとめなかった。この薬剤の寄与する治療機序として cAMP の上昇・トロンボキササン A2 の低下がみられプロスタサイクリン活性とトロンボキササン合成阻害効果が確認された。また ONO-1301 投与により生存率は改善するが、この群に抗 HGF 抗体を投与することで改善効果が消失することが確認された。これは cAMP レベルの上昇により血管新生因子である内因性 HGF 濃度の上昇を促進し肺高血圧症の病態を改善したと考えられた。つまり従来のプロスタサイクリン作用だけでなくトロンボキササン A2 合成阻害作用、内因性 HGF 濃度の上昇を併せ持つことにより臨床現場でも十分に期待にこたえられる薬剤であると考えられる。

参 考 論 文

1. Allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells contribute to renal repair in experimental glomerulonephritis

Hidetoshi Tsuda, Kenichi Yamahara, Shin Ishikane, Kentaro Otani,

Atsuhiko Nakamura, Kazutomo Sawai, Naotsugu Ichimaru, Masaharu Sada,

Akihiko Taguchi, Hiroshi Hosoda, Masahiro Tsuji, Hiroshi Kawachi, Masaru Horio,

Yoshitaka Isaka, Kenji Kangawa, Shiro Takahara and Tomoaki Ikeda

American Journal of Physiology Renal Physiology 299: 1004-1013, 2010

2. 肺血栓塞栓症および静脈血栓塞栓症

中村 篤宏、木村 弘

CIRCULATION Up-to-Date vol.4 no.5: 22-27, 2009

以上、主論文に報告された研究成績は、肺動脈性肺高血圧症治療上の重要な進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 26 年 3 月 6 日

学位審査委員長

循環器・腎臓病態制御医学

教 授 斎藤 能彦

学位審査副委員長

情報伝達薬理学

教 授 吉栖 正典

学位審査委員

分子医化学

教 授 高澤 伸

学位審査委員

循環・呼吸機能制御医学

教 授 谷口 繁樹

学位審査委員（指導教員）

呼吸器・血液病態制御医学

教 授 木村 弘