

氏 名（本籍） 佐 藤 公 雄

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 博 第 2 3 1 5 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 8 年 3 月 2 4 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科
（博士課程）医科学専攻

学 位 論 文 題 目 Important Role of Endogenous Erythropoietin System to Recruit Endothelial Cells in Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Mice
（内因性のエリスロポイエチン低酸素性肺高血圧モデルマウスにおいて肺血管内皮恒常性維持に重要な働きを有し，肺高血圧進行を抑制する）

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教 授 下 川 宏 明 教 授 田 林 暁 一

教 授 小 野 栄 夫

論 文 内 容 要 旨

最近の研究によると内因性のエリスロポイエチンが骨髄由来の血管内皮前駆細胞の動員に重要な働きを有することが示されている。しかし、このエリスロポイエチンが心血管系疾患の中でも致死的疾患である肺高血圧症に保護的な役割を有するのかどうかは分かっていない。

そこで我々はこの点について、低酸素性肺高血圧モデルマウスを用いて検討を行った。我々は、赤芽球系前駆細胞以外のエリスロポイエチン受容体を欠損させた $EpoR^{-/-}$ -rescued mice を慢性的な低酸素（10%）に3週間暴露することで肺高血圧を誘導し、右室の収縮期圧、右室肥厚の程度、肺動脈リモデリングを評価した。これらのマウスでは血球系細胞では $EpoR$ が発現しているが、心血管系組織では $EpoR$ が欠損していた。肺高血圧や肺動脈リモデリングの進行は $EpoR^{-/-}$ -rescued mice では野生型マウスに比べ亢進していた。また、 $EpoR^{-/-}$ -rescued mice では、血管内皮前駆細胞の動員や肺血管への分化の過程が障害されていた。一方で、これらのマウスの骨髄を野生型マウス由来の骨髄で置換すると肺高血圧の進行が抑制された。また、低酸素暴露は野生型マウスの肺血管内皮上の $EpoR$ の発現を高めたが、これらは $EpoR^{-/-}$ -rescued mice では認められなかった。さらに、エリスロポイエチンで培養血管内皮を刺激すると、 $Jak-Stat$ 系を活性化した。このことは、エリスロポイエチンが肺血管内皮へ直接はたらいて有益な効果をもたらすことを示している。最後に、慢性的な低酸素刺激により $eNOS$ の発現上昇が野生型マウスの肺において認められたが、 $EpoR^{-/-}$ -rescued mice では認められなかった。

これらの結果は内因性のエリスロポイエチン-エリスロポイエチン受容体系が肺血管内皮の恒常性維持に重要な働きを有し、慢性的な低酸素状態でのマウスの肺高血圧の進行を抑制することを示しており、肺高血圧治療への有効性を示唆しているものと考えられた。

審査結果の要旨

エリスロポイエチンは本来赤血球造血に選択的に働くものと考えられてきたが、骨髄由来の血管内皮前駆細胞の動員や各種の循環器疾患の進行にも重要な働きを有することが分かってきた。しかし、このエリスロポイエチンが心血管系疾患の中でも致死性疾患である肺高血圧症に保護的な役割を有するのかどうかは分かっていない。

そこで本研究では、低酸素性肺高血圧モデルマウス、とりわけ赤芽球系前駆細胞以外のエリスロポイエチン受容体を欠損させた EpoR^{-/-}-rescued mice を慢性的な低酸素（10%）に3週間曝露することで肺高血圧を誘導し、右室の収縮期圧、右室肥厚の程度、肺動脈リモデリングを評価している。これらのマウスでは血球系細胞では EpoR が発現しているが、心血管系組織では EpoR が欠損していた。肺高血圧や肺動脈リモデリングの進行は EpoR^{-/-}-rescued mice では野生型マウスに比べ亢進していた。また、EpoR^{-/-}-rescued mice では、血管内皮前駆細胞の動員や肺血管への分化の過程が障害されていた。一方で、これらのマウスの骨髄を野生型マウス由来の骨髄で置換すると肺高血圧の進行が抑制された。また、低酸素曝露は野生型マウスの肺血管内皮上の EpoR の発現を高めたが、これらは EpoR^{-/-}-rescued mice では認められなかった。さらに、エリスロポイエチンで培養血管内皮を刺激すると、Jak-Stat 系を活性化した。このことは、エリスロポイエチンが肺血管内皮へ直接働いて有益な効果をもたらすことを示している。最後に、慢性的な低酸素刺激により内皮型 NO 合成酵素（eNOS）の発現上昇が野生型マウスの肺において認められたが、EpoR^{-/-}-rescued mice では認められなかった。

これらの結果は、内因性のエリスロポイエチン-エリスロポイエチン受容体系が肺血管内皮の恒常性維持に重要な働きを有し、慢性的な低酸素状態でのマウスの肺高血圧の進行を抑制することを示しており、肺高血圧治療への有効性を示唆しているものと考えられた。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。