



Title	Innovative Therapeutic Strategy Using Prostaglandin I2 Agonist (ON01301) Combined with Nano Drug Delivery System For Pulmonary Arterial Hypertension
Author(s)	金谷, 知潤
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/85231
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	金谷 知潤
論文題名 Title	Innovative Therapeutic Strategy Using Prostaglandin I ₂ Agonist (ONO1301) Combined with Nano Drug Delivery System For Pulmonary Arterial Hypertension (特発性肺動脈性肺高血圧に対する ONO1301 nano 製剤の動物モデルに対する有効性の検討)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 特発性肺動脈性肺高血圧は肺高血圧の進行に伴う雨心不全とそれに続く左心不全があり、自然予後は3年で30%と非常に予後不良の疾患である。現在の治療薬はでは、肺高血圧のコントロールに難渋し、未だ満足のいく臨床成績ではないため、新しい治療法の開発が急務である。そこで我々は、プロスタサイクリンアゴニストかつトロンボキサン A2 酵素阻害作用を持つ ONO1301 に着目した。ONO1301 は血管拡張作用のみならず、様々なサイトカインを放出し、抗炎症、抗線維化、組織修復効果を持ち合わせているため、肺高血圧に新たな治療薬となりうると期待されている。一方で、ONO1301 はその強力な血管拡張作用とサイトカイン分泌促進作用によって、全身への副反応が顕著に現れることがわかっている。このような問題を解決するために、nano drug delivery に注目した。ナノ粒子が正常組織に集積せず、血管透過性部位に飲み特異的に集積することを利用した drug delivery 法である。本研究では、I vitro, in vivo において、ONO1301 名の粒子(ONO-NP)の肺高血圧への有効性と drug delivery について検証した。	
〔方法(Methods)〕	
① 肺高血圧モデルラットの作成 200g のSD ラットに、SU5416 を20μg/g 皮下注し、02 10 %で21 日間管理し、その14 日後の計35 にちの飼育により、肺高血圧モデルを得られる。	
② ONO1301の肺線維芽細胞におけるHGF発現効果と肺血管平滑筋細胞への効果 (In vitro) ・ヒト肺線維芽細胞に ONO1301 (100μM)を投与し、72hr 後の上清中の HGF 濃度の測定(ELISA 法)。 ・肺高血圧ラットから肺動脈を採取し、血管平滑筋を単離培養する。HGF 投与群(n=5)と HGF 非投与群(n=5)の2 群に分け(HGF 10ng/ml)、投与後24hr 毎に細胞数をCCK-8 assay を用いて細胞増殖能を評価する。	
③ ONO-NPの肺高血圧症ラットに対する効果の検証 肺高血圧ラット day21, 28 に ONO-NP (3mg/kg)を single bolus で全身尾静脈投与し、day35 に肺高血圧に対する効果を評価する(組織解析、遺伝子解析、血行動態解析)	
④ 肺への特異的集積の検討 Texas Red で標識した nano 粒子を Day34 に全身尾静脈投与し、day35 に、各臓器(脳、心臓、肺、肝臓、脾臓)を取り出し、各臓器における Texas Red 蛍光面積の分布を評価した。また、肺組織中の取り込み細胞を同定するために蛍光免疫染色法で検索した。	
〔成績(Results)〕 ・ONO1301 投与の72hr 後のヒト線維芽細胞の HGF 分泌は促進された。 ・HGF 投与により、72hr までに肺血管平滑筋の細胞増殖は有意に抑制された。 ・ONO-NP 投与により、肺線維芽細胞および肺組織中の HGF が増加した。肺血管平滑筋の増殖(0.49±0.04 vs 0.25±0.09 /vessel (P<0.05)および% wall thickness が 36.6±8.5 vs 20.8±4.8 % (P<0.01)と中膜肥厚が有意に抑制された。 ・ONO-NP 投与により、肺組織線維化び炎症性サイトカイン遺伝子発現が有意に抑制された。 ・ONO-NP 投与により、平均肺動脈圧 31.2±5.3 vs 17.4±4.2 mmHg (P<0.05)、右室圧/左室圧 0.68±0.11 vs 0.49±0.12 (P<0.05)、右心重量 0.49±0.07 vs 0.41±0.08 g 低下した。	
〔総括(Conclusion)〕 肺高血圧モデルラットにおいて、全身静脈投与による ONO-NP は、障害肺に特異的に集積し、平滑筋細胞増殖抑制効果を示し、進行する肺高血圧を抑制した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		金谷 知潤	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	澤 芳樹
	副 査	大阪大学教授	上野 高義
	副 査	大阪大学教授	新谷 康

論文審査の結果の要旨

本研究は、疾患予後の悪い特発性肺動脈性肺高血圧に対して、プロスタサイクリンアゴニストであるON01301の改善効果を示した研究であり、*in vitro*および*in vivo*実験に基づき、適切な実験方法を用いて結論を導き出していた。また、ON01301による肺線維芽細胞のIGF分泌促進効果による、肺小動脈平滑筋増殖抑制効果および、肺高血圧改善効果について、血行動態的評価、組織学的評価、遺伝子発現解析、*vitro*実験など、様々な観点から証明しており、一貫性を持って一つの事象について詳細に証明されていた。また、それだけではなく、臨床的問題点の解決方法として、ナノ粒子によるドラッグデリバリーを用いていたが、これについても薬剤の特異的組織集積性が示されており、臨床上重要なデータを示していた。本研究により、ON01301の肺高血圧に対する有効性およびその詳細な機序が新たに明らかにされ、また臨床的意義においてもナノ製剤の有用性が示唆された研究であった。

以上の理由から学位の授与に値すると考えられる。