



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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/85231">https://hdl.handle.net/11094/85231</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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 <sub>2</sub> Agonist (ON01301) 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 ON01301 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)〕	
<p>特発性肺動脈性肺高血圧は肺高血圧の進行に伴う右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ON01301に着目した。ON01301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、ON01301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。こう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、In vitro, in vivoにおいて、ON01301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。</p>	
〔方法(Methods)〕	
① 肺高血圧モデルラットの作成	
<p>200gのSDラットに、SU5416を20<math>\mu</math>g/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。</p>	
② ON01301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)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ヒト肺線維芽細胞にON01301(100<math>\mu</math>M)を投与し、72hr後の上清中のHGF濃度の測定(ELISA法)。</li> <li>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。</li> </ul>	
③ ONO-NPの肺高血圧症ラットに対する効果の検証	
<p>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)</p>	
④ 肺への特異的集積の検討	
<p>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。</p>	
〔成績(Results)〕	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ON01301投与の72hr後のヒト線維芽細胞のHGF分泌は促進された。</li> <li>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。</li> <li>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<math>\pm</math>0.04 vs 0.25<math>\pm</math>0.09/vessel (P&lt;0.05)および% wall thicknessが36.6<math>\pm</math>8.5 vs 20.8<math>\pm</math>4.8% (P&lt;0.01)と中膜肥厚が有意に抑制された。</li> <li>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。</li> <li>ONO-NP投与により、平均肺動脈圧31.2<math>\pm</math>5.3 vs 17.4<math>\pm</math>4.2 mmHg (P&lt;0.05)、右室圧/左室圧0.68<math>\pm</math>0.11 vs 0.49<math>\pm</math>0.12 (P&lt;0.05)、右心重量0.49<math>\pm</math>0.07 vs 0.41<math>\pm</math>0.08 g低下した。</li> </ul>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>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。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 金谷 知潤 氏名 漢字表記 源氏表記 署名		
論文審査担当者	主査	(職) 大阪大学教授 氏名 澤 と 野 高義 新石 康
	副査	大阪大学教授
	副査	大阪大学教授

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HGF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、臨床に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。