



Title	Aryl hydrocarbon receptor is essential for the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension
Author(s)	正木, 豪
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/85336
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	正木 豪
論文題名 Title	Aryl hydrocarbon receptor is essential for the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension (芳香族炭化水素受容体は、肺動脈性肺高血圧症の病態形成に必須である)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、肺小動脈に血管リモデリングを来して肺動脈圧上昇から右心不全に至り得る、厚生労働省指定難病である。肺動脈性肺高血圧症(PAH)の発症・重篤化には、遺伝的素因だけでなく炎症等の環境因子の関与も重要とされるが、不明な点が多い。PAHの動物モデルのうち、唯一内膜病変・叢状病変などのヒトのPAHの重症例でみられる病理像などを再現し得るSuHxラットモデルは、VEGFR2阻害剤であるSU5416 の投与と低酸素負荷により作成されるため、ヒトのPAHにおいてもVEGFR2の阻害が重要であると考えられてきた。しかしながら予備実験において、他のより強力なVEGFR2阻害薬をラットに投与してもPAHは誘導されなかった。そのため、SU5416が、免疫応答や動脈硬化・血管炎の発症などに関与する核内受容体である、芳香族炭化水素受容体(Aryl hydrocarbon receptor: AHR)の強力なアゴニストであることに着目し、AHRのPAHにおける役割を検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 AHRの内因性アゴニストのFICZをラットに皮下投与し、低酸素負荷を行うと、叢状病変様の病変を伴う重症PAHが誘導された。また、CRISPR-Cas9システムを用いてAhr KOラットを作製し、SuHxモデルで検討すると、PAHの病態はほぼ完全に抑制された。これらの結果から、SuHxラットモデルにおいて、PAHを発症させる主因はAHRシグナルの活性化であると考えられた。 薬剤性PAHの原因であり、AHRアゴニストを含む青黛を低酸素下で負荷すると野生型ではPAHを発症したが、Ahr KOでは発症しなかった。このことから、青黛による薬剤性PAHについてもAHR依存性に起こっていることが示唆された。 ヒトとラットのRNA-seq解析から、PAH患者およびSuHxラットでは、肺の血管内皮および末梢血単核球細胞で炎症反応が亢進しており、骨髓由来細胞の肺病変部位への動員に関与することが示唆されたAhr KOラットを用いた骨髓移植実験では、骨髓由来細胞ないしそれ以外（主に内皮細胞を想定）のいずれかのAHRが欠損しているとSuHxラットのPAH病態が抑制され、血管内皮および骨髓由来細胞双方のAHRが、重症PAHの発症に不可欠であることが示唆された。 また、血清を用いたルシフェラーゼアッセイでAHRの活性化能を評価すると、PAH患者では健常者と比較してAHR活性化能が上昇しており、また重症度で層別化すると重症例ほどAHR活性化能が高く、重症度も反映していることが明らかとなった。さらにAHR活性化能が高い群では、死亡・心移植・心不全入院などのClinical eventが有意に多く発生しており、予後規定因子であることも示唆された。すなわち、動物モデルだけでなく、ヒトのPAHの発症・重症化においてもAHRが重要な役割を果たしていることが示唆された。 〔総括(Conclusion)〕 AHRシグナル経路はPAH発症・重篤化に重要であり、PAHの新規治療標的として期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 正木 豪			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	坂田 泰史
	副 査	大阪大学教授	竹 田 潔
	副 査	大阪大学教授	高倉 伸幸
論文審査の結果の要旨 肺動脈性肺高血圧症（PAH）は厚生労働省指定難病であり、既存の薬剤による治療に抵抗性の患者の予後は依然として不良であり、異なる機序に基づく新規治療法の開発が望まれている疾患である。本論文の目的は、PAHの病態を解明するとともに、その新規治療法の開発につなげていくことを意図したものである。 本論文では、重症PAHモデル動物作成に用いられるSU5416が芳香族炭化水素受容体（AHR）の強力なアゴニストであることに着目し、AHRが活性化されることにより重症PAHが誘導されること、AHRを遺伝的にノックアウトしたラットではPAHが誘導されないことを示した。また遺伝子解析などの結果から、AHRを介して肺の血管内皮細胞や血球細胞に炎症反応が惹起されるというメカニズムを示している。さらに、ヒトの血清でもAHR活性化能が上昇しているなど、動物モデルだけでなく、ヒトのPAHにおいても病態形成に重要であることを示している。 本論文の内容は、PAHの病態形成の一端を解明し、今後のPAH治療薬開発への発展性も十分期待できる点で、学位の授与に値すると考えられる。			