

氏名	武田昌也
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 2989 号
学位授与の日付	平成17年6月30日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学(三)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Characterization of the Bone Morphogenetic Protein (BMP) System in Human Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells Isolated from a Sporadic Case of Primary Pulmonary Hypertension: Roles of BMP Type IB Receptor (Activin Receptor-Like Kinase-6) in the Mitotic Action (原発性肺高血圧症の散発例から単離した肺動脈血管平滑筋細胞を用いた、骨形成蛋白(BMP)システムの分子解析: BMP IB型受容体(ALK-6)の細胞増殖作用における役割)
論文審査委員	教授 白鳥康史 教授 清水信義 助教授 小阪 淳

#### 学位論文内容の要旨

原発性肺高血圧症(PPH)は原因不明に肺高血圧を生じる予後不良の疾患であるが、これまでに骨形成蛋白(BMP)II型受容体の遺伝子に変異を有する例が報告されてきた。しかしこの変異がどのように PPH の病変形成に関与しているかは不明である。今回我々は、PPH の病態における BMP システムの関与を詳細に検討するため、散発性 PPH 患者の肺組織から得られた肺動脈血管平滑筋細胞(PASMC)の初代培養を行った。PPH 患者の PASMC では、正常細胞ではみられない BMP IB 型受容体(ALK-6) mRNA の発現増強を認めた。正常細胞では BMP-2, -7 は細胞増殖能抑制に働くが PPH 患者の PASMC では逆に DNA 合成を促進した。ALK-6 の機能抑制を図るためドミナントネガティブの過剰発現や、siRNA による ALK-6 発現のノックダウンを試みた結果、ともに細胞増殖能の抑制、BMP シグナルの抑制を認めた。逆に、ALK-6 発現を欠くコントロール細胞に、正常 ALK-6 の導入を行ったところ、BMP-2 の存在下で有意に強い BMP シグナルの増強を認めた。以上より ALK-6 は PPH 患者の PASMC 増殖に寄与している可能性が示唆された。PPH における PASMC の細胞増殖機序において、BMP I 型・II 型両方の受容体機能が重要であると考えられ、今後の PPH 病因の解明に重要な所見であると考えられる。

#### 論文審査結果の要旨

原発性肺高血圧症 (PPH) の病態における BMP システムの関与を検討するため、散発性 PPH 患者の肺組織から得られた肺動脈血管平滑筋細胞 (PASMC) の初代培養を作成し、PASMC では、BMP IB 型受容体 (ALK-6) の発現増強を認めた。正常細胞で、BMP-2, -7 は細胞増殖能抑制に働くが、PPH 患者の PASMC では逆に DNA 合成を促進した。ALK-6 の機能抑制を図るためドミナントネガティブの過剰発現や、siRNA による ALK-6 発現のノックダウンにて細胞増殖能の抑制、BMP シグナルの抑制を認めた。ALK-6 発現を欠く細胞に正常 ALK-6 の導入を行ったところ、BMP-2 の存在下で有意に強い BMP シグナルの増強を認めた。

このことより、ALK-6 は PPH 患者の PASMC 増殖に寄与している可能性が示唆された。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。