

氏名 山中 龍太郎
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 4214 号
学位授与の日付 平成22年 9月30日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Involvement of the bone morphogenetic protein system in endothelin- and aldosterone-induced cell proliferation of pulmonary arterial smooth muscle cells isolated from human patients with pulmonary arterial hypertension
(肺動脈高血圧症の肺血管平滑筋細胞の増殖機序における骨形成蛋白系とエンドセリン・アルドステロンの関与)

論文審査委員 教授 三好 新一郎 教授 二宮 善文 准教授 五藤 恵次

学位論文内容の要旨

肺移植の際に得られた特発性、二次性肺動脈高血圧症患者の肺より単離した肺血管平滑筋細胞を用い、肺動脈高血圧症 (PAH) の病態生理に関与するエンドセリンおよびレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系と BMP システムの関連に着目して検討した。特発性 PAH では、二次性 PAH や正常の肺血管平滑筋細胞に比べて、エンドセリン 1 (ET1) に対する強い細胞増殖反応と ET1 反応性に MAPK シグナル (ERK, SAPK/JNK 経路) の活性化を認めた。また ET1 による増殖活性は ETA/ETB 受容体 (ETA/BR) 拮抗薬である bosentan により抑制された。興味深いことに、BMP リガンドのうち BMP-2, -7 の存在下で ET1 による細胞増殖は相加的に増加し、BMP が ET1-MAPK 経路を増幅している可能性が示唆された。加えて、腎・心などの組織障害作用が指摘されているアルドステロンも特発性 PAH 細胞の増殖に寄与し、BMP-2, -7 による肺血管平滑筋細胞増殖を進展すること、この反応はアルドステロン受容体 (MR) 拮抗薬である eplerenone で抑制されることが示された。さらに特発性 PAH の血管平滑筋細胞では、BMP-2, -7 が ETA/BR および MR の発現を増加して、エンドセリン・アルドステロン反応性の上昇に寄与している可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、肺移植の際に得られた特発性、二次性肺動脈高血圧症患者の肺より単離した肺血管平滑筋細胞を用い、その増殖機序について、BMP システムと種々の血管作動性因子 (エンドセリンおよびレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系因子) の関与について検討したものである。その結果、特発性肺動脈高血圧症患者における肺血管平滑筋細胞の細胞増殖において、MAPK (ERK1/JNK) 経路が機能的に関与し、ET1 または Aldo と BMP システムの相互刺激下でその細胞増殖活性が促進されることを明らかにした。BMP システムが外因性の ET1 や Aldo に対する感受性を up-regulate する可能性を示したものであり、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

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。