

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	柴 田 映 道
論文審査担当者	主 査	小児科学	高 橋 孝 雄	
	外科学	志 水 秀 行	外科学	浅 村 尚 生
	内科学	福 田 恵 一		
学力確認担当者：			審査委員長：志水 秀行	
			試問日：平成31年 1月23日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor inhibits the progression of pulmonary arterial hypertension via calcium signaling and apoptosis (2型イノシトール三リン酸受容体はカルシウムシグナルおよびアポトーシス機構を介して肺動脈性肺高血圧症の進展を抑制する)				
<p>肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) は難治性疾患であり、分子機序の解明と特異的治療の開発が望まれている。本研究では、2型イノシトール1,4,5三リン酸受容体 (IP₃R2) が肺動脈平滑筋細胞 (pulmonary artery smooth muscle cell: PASMC) に特異的に発現することを確認、IP₃R2ノックアウトマウスで慢性低酸素曝露PAHモデルマウスを作製し、IP₃R2がPASMCにおいて貯蔵作動型Ca²⁺流入を抑制し、PASMCのアポトーシスを誘導することによりPAHの進展を抑制することを示した。</p> <p>審査では、IP₃R2に着目した理由を問われ、IP₃受容体subtypeの中で肺組織での発現が優位に高いこと、IP₃R2ノックアウトマウスに組み込まれたLacZレポーターを用いてIP₃R2がPASMCに特異的に発現することを発見したのが契機となったと回答された。ヒトPAH患者でIP₃R2遺伝子の変異が報告されているか問われ、PAHでは報告が無く、無汗症や腎細胞癌のリスクに関連するIP₃R2遺伝子変異の報告があると回答された。続いて、IP₃R2はPAHの発症因子か病態修飾因子か問われ、慢性低酸素曝露によりPAHの表現型が促進されたことから、病態修飾因子と考えられると回答された。また、慢性低酸素曝露マウスの肺ではIP₃受容体subtypeのいずれにも発現変化は無く、PAHの進展はIP₃R2の欠損によるものであり、他のsubtypeの代償によるものではないと述べられた。慢性低酸素曝露IP₃R2ノックアウトマウスにおける肺動脈中膜平滑筋肥厚はどのレベルの肺動脈に認められたのか問われ、径10-80μmの筋性動脈で、ヒトPAHで組織学的変化が起こる肺動脈と同じレベルであったと回答された。なお、低酸素状態によりPAHが起こる機序については、HIF1α/2αの発現誘導により標的分子であるエンドセリン、アンギオテンシンなど肺動脈収縮、細胞増殖シグナルが活性化するためであり、IP₃R2の発現変化は観察されていないと述べられた。IP₃R2が抑制する貯蔵作動型Ca²⁺流入のメカニズムについて、STIM-Orai複合体を介する機構を示すには、阻害薬を用いたCa²⁺イメージングのみでは不十分であると指摘された。これに対し、モデルマウスの作製に8週間の低酸素飼育が必要で、実験試料と使用できる試薬に制約があったためと説明された。臨床応用の可能性について質問され、IP₃R2が細胞内受容体であること、2型受容体への選択性・特異性を高めることが実現に向けての課題と回答された。</p> <p>以上、本研究は検討すべき課題を残しているものの、IP₃R2がPAHの病態に関与する機序を解明し、標的治療の開発に貢献する可能性がある点において有意義な研究であると評価された。</p>				