

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 佐藤 由香

論 文 題 目

Midkine Regulates BP through Cytochrome P450-Derived Eicosanoids

(ミッドカインはチトクローム P450 由来エイコサノイドを介して
血圧を制御している)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委 員

室原 豊明 


名古屋大学教授

委 員

志川 鋼一 


名古屋大学教授

委 員

貝 瑞 弘三 

名古屋大学教授

指導教授

松尾 清一 

論文審査の結果の要旨

血管内皮細胞は血管作動性物質を分泌し血管壁の収縮・弛緩の調整を介して、血圧制御に関与している。内皮細胞が分泌する血管拡張因子には一酸化窒素 (NO) やプロスタグランジン I₂ に加えチトクローム P450 由来エイコサノイド (epoxyeicosatrienoic acids: EETs)があるが、EETsについては制御メカニズムなど詳細は不明である。一方ミッドカイン (MK) は腫瘍発生や炎症進展に関与する成長因子で、先行研究で動脈硬化や腎障害、さらにレニン-アンギオテンシン系 (RAS) を介して高血圧にも関与することわかっている。

本研究では EETs を MK が抑制することで血管を収縮し血圧を制御しており、この MK による血圧制御は特に NO 阻害下で明らかになることがわかった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 先行研究で 5/6 腎摘モデルで MK が肺のアンギオテンシン変換酵素 (ACE) を増加させ血圧を制御していることがわかっていた。さらに NO と RAS に相互作用があることも報告されている。しかし本研究では、NO 合成酵素阻害下ではレニン、ACE、アルドステロン、アルドステロン受容体さらにその下流の serum and glucocorticoid-inducible kinase 1 の発現はいずれも野生型と MK 欠損型マウスに差を認めなかった。さらに ACE 阻害薬を前もって 2 週間投与し RAS 抑制状態にしたマウスに EETs 阻害薬を投与し血圧の変化を調べたところ非 ACE 阻害下と同様の結果を得た。以上から MK の EETs 制御は RAS 非依存性であると考えられた。
2. 本研究ではマウスの EETs 産生に関与すると報告がある複数の CYP の mRNA 発現を調べたが野生型と MK 欠損型マウスに差を認めなかった。そこで MK が直接 CYP の発現を制御しているわけではなく他の経路を介して制御していないか探索した。アデノシンがアデノシン 2A 受容体 (A_{2A}R) を介して EET 産生を刺激するという報告に基づき、A_{2A}R 阻害薬をマウスに投与したところ EET 阻害薬を投与した時と同様に MK 欠損型マウスで血圧上昇率が増加した。本研究では A_{2A}R-EET 経路を MK が制御することを示したが、そのメカニズムや細胞内相互作用の解明はまだ今後の課題である。
3. 腎硬化症患者 19 人と健康成人 10 人の尿中 MK と EETs の代謝産物である 14,15-DHET を比べたところ患者群で MK が高く EETs が低いという結果を得た。EET と MK がヒトの高血圧症に関与しているという証拠を示すには、さらなる症例数と統計学的な検討を要する。

本研究は MK-A_{2A}R-EET 経路が血圧制御に関与していることを示し、MK が新たな高血圧および内皮障害の治療薬のターゲットとなりうる可能性を示唆した。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	佐藤由香
試験担当者	主査	室原豊明	室原豊明	室原豊明
	指導教授	松尾 清一	松尾 清一	松尾 清一

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の関わりについて
2. ミッドカインがEETsを制御するメカニズムについて
3. ヒトにおいてミッドカインが血圧制御しているかどうかの検討について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腎臓内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。