

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 野田友則

論 文 題 目

New Endoplasmic Reticulum Stress Regulator, Gp1e,
Regulates the Survival of Vascular Smooth Muscle Cells and
the Neointima Formation After Vascular Injury

(新しい小胞体ストレスの調節因子、Gp1eは、血管平滑筋細胞の
生存と血管損傷後の新生内膜形成を制御する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

古森公浩 

委員

名古屋大学教授

阿部健治 

委員

名古屋大学教授

神谷香一郎 

指導教授

名古屋大学教授

室原豊明 

論文審査の結果の要旨

今回、血管平滑筋細胞における Gipie の機能および血管損傷後の新生内膜肥厚に Gipie が与える影響について検討した。Gipie は主に増殖型の血管平滑筋細胞に発現しており、小胞体ストレスにより Gipie の発現は増強した。Gipie をノックダウンすることにより JNK のリン酸化および血管平滑筋細胞のアポトーシスが増加し、細胞増殖が抑制される結果となった。ラット総頸動脈バルーン擦過後の血管損傷モデルでは新生内膜において小胞体ストレスが誘導されていることが確認され、Gipie をノックダウンすることにより新生内膜でのアポトーシスが増加し、新生内膜肥厚が抑制された。逆に Gipie を過剰発現させるとアポトーシスは減少し新生内膜肥厚は増加する結果となった。Gipie は血管平滑筋細胞の小胞体ストレスに対する反応を細胞死よりも、より環境に順応する方向に作用させていると考えられ、このような Gipie による小胞体ストレス制御は新生内膜形成に対して促進的に作用していると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 小胞体ストレスは何らかの原因により小胞体内に折畳み不全の蛋白が蓄積することにより誘導される。我々の生体においては、遺伝子異常による異常蛋白の蓄積や低酸素、低栄養、感染など様々な因子が誘因となるとされている。また小胞体ストレスは糖尿病や神経変性疾患、動脈硬化病変など多くの疾患と関連していることが近年明らかとなってきている。
2. 小胞体ストレスセンサー蛋白の一つとして小胞体膜上に IRE1 α が存在し、GRP78 と結合することで不活性の状態に保たれているが、小胞体ストレスが加わると GRP78 と解離することにより活性化される。Gipie は IRE1 α と GRP78 の結合を安定化させることにより小胞体ストレスのシグナルを制御することが知られているが、本研究により Gipie をノックダウンすることで IRE1 α 下流のシグナルである JNK のリン酸化が亢進し、細胞死が増加することが示された。
3. バルーン擦過モデルにおいて Gipie を過剰発現させることにより新生内膜での細胞死が減少し新生内膜肥厚が増加することが示された。Gipie の作用は個々の細胞レベルではアポトーシスを減少させ生存に有利に働くが、血管損傷後の新生内膜肥厚など個体レベルではその細胞保護作用は好ましくない作用ともなりうる。小胞体ストレスに対する反応を適切に制御することは、血管損傷後の新生内膜肥厚および動脈硬化病変において重要な治療ターゲットになりうると思われる。

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	野田友則
試験担当者	主査	古森公浩	門弘通	神谷香一郎
	指導教授	室原豊明		

(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. 我々の生体内で小胞体ストレスが誘導される状況について
2. Gipiの小胞体ストレスにおける機能について
3. Gipiの細胞保護作用と内膜肥厚および動脈硬化との関連について

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、循環器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。