

別紙1-1

### 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 高橋 光太

論 文 題 目

Real-time imaging of mechanically and chemically induced ATP release in human lung fibroblasts

(ヒト肺線維芽細胞からの機械的および化学的刺激によるATP放出リアルタイムイメージング法)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

久場 博司



名古屋大学教授

委員

横井 香平



名古屋大学教授

委員

松田 直之



名古屋大学教授

指導教授

長谷川 好規



## 論文審査の結果の要旨

今回、ヒト肺線維芽細胞の ATP 放出に対する機械的伸展（ストレッチ）刺激や化学的刺激の影響について検討した。本研究でヒト肺線維芽細胞が単相性ストレッチ刺激や低浸透圧刺激、PDGF 刺激に応答して ATP を放出し、ATP リアルタイムイメージング法を使って個々の線維芽細胞から ATP が放出される様子を初めて観察することに成功した。ストレッチ刺激と PDGF 刺激による ATP 放出は不均一であり、それと比較し低浸透圧刺激による ATP 放出は均一であった。細胞レベルにおいて ATP 放出反応の不均一性を評価するうえで、本研究のリアルタイムイメージ観察は有用である可能性が示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

### 1. 細胞から放出される ATP の本研究で追加された医学的な意義について

ATP は様々な細胞から放出されるメディエーターとして広く認識されている。本研究により、生体肺内の細胞外 ATP の由来の一つとして線維芽細胞が該当することがわかった。細胞外 ATP 量は分解酵素により厳密にコントロールされているが、過剰な細胞外 ATP は、肺障害時における Danger-associated molecular patterns として働いている。PDGF は肺線維化を促進する因子として知られている。PDGF 刺激による ATP 放出反応は機械的刺激と比較すると弱かったが、PDGF は部分的に肺線維化に関与していることが示唆される。刺激による ATP 放出反応は異なるものの、肺線維化や重症肺障害の病態にそれぞれの刺激が関与していることが推察された。

### 2. 本研究で実施した各刺激の臨床的意義について

本研究における低浸透圧刺激により生じた細胞膜の持続的進展状態は、溺水時や肺水腫や重症肺障害などの臨床病態で生じた細胞レベルでの異常を想定している。ストレッチ刺激の振幅の違いは、正常呼吸運動状態と肺過膨張を引き起こす人工呼吸管理状態との違いを想定している。肺線維症や ARDS の臨床病態においては、肺実質臓器の構造や硬さが局所で不均一な状態である。この構造上の不均一性は、そこにかかるストレスも不均一であることを表している。最近、ラット肺モデル実験で、肺膨張時に生じる生体肺内からの ATP 放出反応の分布が不均一であることが報告された。この生体実験結果は、試験管内での本研究結果と合致するものであった。

### 3. 細胞内から放出される ATP の放出経路について

しかし、生体肺から放出された ATP が呼吸器系にどのような影響を与えるかについてはまだ詳しくわかっていない。どのような機序で制御されるかについての更なる詳細な研究が必要である。

本研究は、線維化性肺疾患の病態解明する上で、重要な知見を提供した。

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	高橋 光太
試験担当者	主査	久場 博司	横井 香年	松田 直之
	指導教授	長川 好規		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>今回、ヒト肺線維芽細胞の ATP 放出に対する機械的伸展（ストレッチ）刺激や化学的刺激の影響について検討した。本研究でヒト肺線維芽細胞が単相性ストレッチ刺激や低浸透圧刺激、PDGF 刺激に応答して ATP を放出し、ATP リアルタイムイメージング法を使って個々の線維芽細胞から ATP が放出される様子を初めて観察することに成功した。ストレッチ刺激と PDGF 刺激による ATP 放出は不均一であり、それと比較し低浸透圧刺激による ATP 放出は均一であった。細胞レベルにおいて ATP 放出反応の不均一性を評価するうえで、本研究のリアルタイムイメージ観察は有用である可能性が示唆された。</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 細胞から放出される ATP の本研究で追加された医学的な意義について</li> <li>2. 本研究で実施した各刺激の臨床的意義について</li> <li>3. 細胞内から放出される ATP の放出経路について</li> </ol> <p>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、呼吸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、合格とした。</p>				