

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	三戸麻子
論文審査担当者	主査	内科学	伊藤 裕	
	内科学	福田 恵一	病理学	岡田 保典
	外科学	志水 秀行		
学力確認担当者	岡野 栄之		審査委員長	福田 恵一
			試問日	平成27年 1月 9日
<b>(論文審査の要旨)</b>				
論文題名：Significant roles of the (pro)renin receptor in integrity of vascular smooth muscle cells (血管平滑筋細胞における(プロ)レニン受容体の役割)				
<p>(プロ)レニン受容体【(Pro)renin receptor: (P)RR】はレニン・アンジオテンシン(RA)系の構成要素として、また受容体依存性細胞内情報伝達経路を介し血圧調節や生活習慣病の形成に関与する。一方(P)RRはその一部がVacuolar H<sup>+</sup>-ATPase (V-ATPase)に結合するATP6AP2と相同性を持ち機能する。本研究では平滑筋細胞特異的(P)RRノックアウトマウスを開発して解析したところ、V-ATPase機能障害によるオートファジー不全により大動脈中膜の構造破壊が生じることが明らかとなり、(P)RRがV-ATPase制御を介して血管平滑筋細胞の構造・機能維持に必須であることが示された。</p> <p>審査では(P)RRが血圧調節に対しどのように関与するか質問された。これに対し、本研究の観察期間中ノックアウトマウスと対照群間で血圧差を認めなかったと述べられた。既報から(P)RRと血圧の関連が予想されたが、本研究ではV-ATPase補助分子としての機能消失が前面に出た為、RA系活性化分子としての意義は不明であると回答された。また、研究結果の臨床応用の可能性を質問された。(P)RRはfurinにより切断されextracellular domainは可溶性(P)RRとして血中へ流出することから、可溶性(P)RRを測定することでV-ATPase機能やオートファジーの状態を評価できる可能性があるとして回答された。次にノックアウトマウスが20週齢で全例死亡する原因について質問された。明らかな動脈瘤や動脈解離は認めず、その他の臓器にも出血や梗塞所見を認めなかった。平滑筋細胞を多く含む臓器である肺では、気管支平滑筋組織構造の乱れと肺泡虚脱を認めたが肺水腫等は存在しなかった。腸では組織学的に明らかな異常はなく、食餌摂取量や糞便排泄量に差は認めなかったが、吸収機能については未検討であると回答された。平滑筋細胞特異的な(P)RRの意義を解析していることから、より詳細な死因の検討が必要であると指摘された。ノックアウトマウスの血管病変については、大血管では炎症細胞浸潤がないが冠動脈等の小血管ではリンパ球浸潤を認め、血管によって差があること、また弾性板が断裂している所見は、(P)RRの血管平滑筋機能を探る上で興味深く、今後アンジオテンシンIIを負荷したモデル等を用いて検討が必要であると回答された。本研究では血管の検討を行ったマウスの週齢が高くV-ATPaseの機能不全による平滑筋細胞死が中心的な病態であり、もう少し早い時期での解析が、(P)RRの血管機能における意義を検討するために必要であったのではないかと指摘された。</p> <p>以上、本研究では検討すべき課題を残しているが、(P)RRがV-ATPaseを介した血管平滑筋の構造・機能維持に重要であることを示した点において、有意義な研究であると評価された。</p>				