

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	壽 原 朋 宏
論文審査担当者 主 査 麻酔学 森 崎 浩 先端医科学 佐 谷 秀 行 内科学 福 田 恵 一 微生物学・免疫学 吉 村 昭 彦 学力確認担当者： 審査委員長：佐谷 秀行 試問日：平成 2 7 年 1 1 月 5 日				
(論 文 審 査 の 要 旨) 論文題名：Inhibition of the oxygen sensor PHD2 in the liver improves survival in lactic acidosis by activating the Cori cycle (低酸素応答によるCori回路の制御機構の解明～肝臓における低酸素センサーPHD2を標的とした新たな乳酸アシドーシスの治療法の開発～) 低酸素応答は主に転写因子hypoxia-inducible factor (HIF) により制御されているが、そのHIFも低酸素センサーであるプロリン水酸化酵素 (prolyl hydroxylase 2, PHD2) により負に制御されている。本研究では、PHD2を肝臓で不活性化して低酸素応答を誘導すると、Cori回路の活性化により過剰負荷された乳酸処理能力が高まり、血中乳酸値が低下することが示された。また、内毒素ショックモデルへのPHD2阻害薬経口投与が生存率を改善することを示した。 審査では、まず乳酸アシドーシスにより死亡する理由が問われた。乳酸自体は組織低酸素の産物であるが、乳酸の蓄積によりpHが低下し細胞機能障害が起きるためと考えられると回答された。次に乳酸アシドーシスの治療法につき質問があり、従来の治療法は酸素投与や輸液輸血あるいは心血管作動薬投与による酸素運搬能改善など間接的に乳酸産生を抑える手段であったが、肝臓のCori回路活性化により直接的に乳酸代謝を賦活化するという本研究結果は革新的であり、従来の治療との併用により相乗効果も期待できると回答された。内毒素ショックモデルにおいて、乳酸クリアランス増大がどの程度生命予後に貢献しているかとの質問には、乳酸代謝のみが個体の生死の決定因子ではなく、PHD2阻害薬投与で抗炎症性サイトカインinterleukin-10の産生が増えるとの報告もあり、他の因子の寄与も否定できないと回答された。また虚血再灌流傷害にPHD2阻害薬の治療効果が見込めるかとの質問があり、既に心臓モデルでは低酸素応答が虚血再灌流傷害に保護的に働くとの報告があると回答された。更に、肝細胞以外にも心筋やがん細胞なども乳酸をエネルギー源として取り込んでいるが核酸合成に流れ難いのはなぜかと問われ、肝細胞では多くのATPを必要とする核酸合成を行うよりも、少ないエネルギー消費で可能な糖新生によってブドウ糖を合成して放出し、それを他の細胞に利用させて解糖によりATPを作る方が理に適っているのではないかと回答された。また、糖新生のエネルギー源として脂肪酸のβ酸化が考えられ、PHD2が欠損した肝臓の組織像は脂肪が豊富な傾向にあることにも触れられた。PHD2不活性化による乳酸クリアランス増大はHIF依存なのかと問われ、本研究ではPHD2に依存していることが示されたが、HIFの蓄積を介していることは証明されておらず、他の因子に依存している可能性も否定できないと回答された。 以上、本研究では更に検討すべき課題を残すものの、PHD2阻害によるCori回路の活性化が重篤な乳酸アシドーシスの治療に貢献する可能性を示した点で、基礎・臨床の両面において有意義な研究であると評価された。				