

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	三石 木 綿子
論文審査担当者	主 査	内科学	伊 藤 裕	
	臨床薬剤学	谷川原 祐 介	小児科学	長谷川 奉 延
	薬理学	安 井 正 人		
学力確認担当者：			審査委員長：谷川原 祐介	
			試問日：平成30年 2月 9日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
<p>論文題名：Epidermal growth factor receptor / extracellular signal-regulated kinase pathway enhances mineralocorticoid receptor transcriptional activity through protein stabilization (上皮細胞増殖因子受容体/細胞外シグナル調節キナーゼ経路によるミネラルコルチコイド受容体活性化とその分子機構の検討)</p> <p>臨床においてミネラルコルチコイド受容体 (mineralocorticoid receptor: MR) 拮抗剤が有効な高血圧が存在し「MR関連高血圧」と提唱されている。本研究はその分子機序の解明を目的とし、MR転写活性化機構におけるepidermal growth factor receptor (EGFR)/ extracellular signal-regulated kinase (ERK) に着目し検討した。In vitroにおいてEGFR/ERK活性化はMRタンパク質のユビキチン化抑制を介してタンパク質を安定化し、転写活性を増強した。In vivoでも同様の傾向を認めEGFR阻害剤投与によりDeoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt負荷マウスの収縮期血圧及びMR転写活性は低下した。</p> <p>審査では、病態としてEGFR活性化とEGF高値のどちらが重要と考えているか問われ「MR関連高血圧」の病態からはEGF以外の因子によるEGFR活性化が重要と回答された。それであれば、EGFを用いず高血糖などによりEGFR活性化を惹起させた実験系、さらに、腎臓、腸管などアルドステロンの標的臓器を想定した細胞株についても考慮すべきであったとの指摘があった。ユビキチン化修飾の細胞内局在を問われ、細胞質が想定されるがMRはアルドステロン存在下で核に移行するため、EGFR活性化の作用発現の細胞内部位に関しては不明であると回答された。MRのユビキチン化部位の同定の有無およびそれがリン酸化部位と近接するかの質問があった。両者は複数の部位が同定されており、MRのリン酸化がMRの構造を変えユビキチン化修飾に影響を及ぼす既報があると回答された。ユビキチン化部位を変異させた遺伝子を細胞にトランスフェクションしEGF投与下のMRタンパク質量の変化をみたが野生型と比べ変化なく、より詳細な検討が望まれたが、複数個所の部位が関与する可能性があるかと回答された。またMRのウエスタンブロットにおいてアルドステロン存在下でEGFの有無に関わらずMRバンドのシフトが見られることについて問われ、リン酸化を含めた何らかのタンパク質修飾が関与していると考えられるが詳細は不明と回答された。このシフトがin vivoでは認められないことを指摘されたが、用いた抗体が異なったことに起因する可能性もある、またin vitro とin vivoではメカニズムや時間経過が異なることも原因と考えられると回答された。EGFR下流のERK以外のカスケード (phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR)) の検討の有無を問われた。アンジオテンシンIIのシグナルの下流に位置するEGFR活性化による血管合併症においてERK活性化の関与が多数報告されているためERKの解析を優先したと回答された。EGFR阻害剤とMR拮抗剤の降圧作用の違い、EGFR阻害剤の動脈硬化抑制作用および両者併用の有用性の検討が望まれ、また医薬品として臨床使用されているEGFR阻害剤およびモノクローナル抗体を用いた検討が今後なされれば、より臨床的意義が高い研究となるとコメントされた。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、EGFR/ERKの阻害が「MR関連高血圧」における臓器障害を改善させる新たなアプローチとなる可能性が示唆された点で基礎的・臨床的に有意義な研究であると評価された。</p>				