

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	平 出 貴 裕
論文審査担当者	主 査	内科学	福 田 恵 一	
	外科学	志 水 秀 行	放射線医学	陣 崎 雅 弘
	外科学	浅 村 尚 生		
学力確認担当者：			審査委員長：志水 秀行	
			試問日：2020年 8月12日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
<p>論文題名：Poor outcomes in carriers of the <i>RNF213</i> variant (p.Arg4810Lys) with pulmonary arterial hypertension (肺動脈性肺高血圧症において<i>RNF213</i> (p.Arg4810Lys)変異陽性患者は予後不良である)</p>				
<p>特発性または家族性肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) 患者139人の血液検体からDNAを抽出し全エクソーム解析を施行した。もやもや病や末梢性肺動脈狭窄症等の難治性血管病の関連遺伝子であるRing finger protein 213 (<i>RNF213</i>) 遺伝子のp.Arg4810Lys変異が11人 (7.9%) に認め、<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異陽性患者では肺血管拡張薬に対する治療抵抗性が示唆され、生命予後は不良であった。</p> <p>審査では、まずPAH関連遺伝子の定義について問われた。過去の報告ではPAHを有する家系解析やPAHコホートのゲノムデータを基に、一般集団と比して変異の頻度が高い遺伝子が関連遺伝子として報告されていると回答された。<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異は疾患原因遺伝子なのか感受性遺伝子なのかと問われた。<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異マウスに3か月間の10%低酸素刺激を行うとPAHを発症するのに対して、常酸素下では発症しなかったことから、<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異は疾患感受性遺伝子と考えられると回答された。マウスを用いた実験で低酸素刺激を行った理由を問われた。現在PAHモデルマウスは血管内皮細胞増殖因子受容体阻害薬と10%低酸素刺激を併用する方法しか確立しておらず、PAHを惹起する刺激として低酸素刺激を選択したと回答された。また肺血管の細胞のうち<i>RNF213</i>に関連するシグナルはどの細胞が主体かと問われた。肺血管は血管内皮細胞や平滑筋細胞などで構成されているが、過去の報告では<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異の過剰発現を行った血管内皮細胞において増殖能の異常を認めたことから、<i>RNF213</i>シグナルの主体は血管内皮細胞にあると回答された。肺血管造影における血管蛇行や末梢血管の途絶、肺動脈の叢状病変や静脈壁肥厚などの病理所見は<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異陽性患者に特徴的な所見かと問われた。肺動脈の叢状病変はPAHの重症例に共通してみられる所見である一方、肺静脈壁の肥厚や毛細血管の拡張病変は典型的なPAHには認めない所見であり、<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys患者に特徴的な所見と考えられると回答された。動物実験において肺動脈病変と肺静脈病変は同時に生じるのかと問われた。マウスの実験ではヒトの臨床像に匹敵する重度なPAHは生じておらず評価は困難であるが、マウスより重症なPAHを呈するラットを用いた実験系を行うことで評価が可能であると回答された。本研究の結論として遺伝学的背景に応じて早期肺移植を検討すべきとしているが、<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異陽性PAH患者への具体的な対応について問われた。肺移植の適応基準を変更するという意図ではなく、肺血管拡張薬への抵抗性を考慮して早期に肺移植登録を行い、慎重な臨床経過のフォローが必要であると回答された。今後の<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異陽性患者への個別化医療の展望を問われた。<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異マウスの肺組織では細胞増殖に関わるCdk19やCxcl12の活性化が見られ、これらの阻害薬を投与することでPAHの重症化を抑制できればPAH患者への将来的な治療薬開発に繋がる可能性があるという回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、PAHの治療戦略として<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異に基づく治療法選択の重要性が示唆された点で、有意義な研究であると評価された。</p>				