

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1259 号	氏 名	Wei Yangxuan
論文審査担当者	主 査 菅 野 祐 幸 副 査 田 淵 克 彦・柴 祐 司		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>アドレノメデュリン(AM)は多彩な作用を有する生理活性ペプチドであり、その活性は、受容体活性調節タンパク RAMP によって制御されている。AM および RAMP2 は肺においても高発現しているが、これらの病態学的意義は不明である。</p> <p>本研究では、AM と RAMP2 ヘテロノックアウトマウス(+/-)を用いて、ブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルを作製し、肺における AM-RAMP2 系の役割を検討した。</p> <p>その結果、Wei Yangxuan は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 野生型マウス(WT)と比較して、AM+/-、RAMP2+/-ともに急性期における炎症は増強し、慢性期における線維化が亢進した。一方で外因性に AM を投与することによって、これらの双方の所見は抑制された。2. AM+/-由来肺線維芽細胞は、TGF-β 刺激によって、細胞のサイズが大きく、増殖性が低下し、収縮能が高い筋線維芽細胞へと分化するものが多かった。3. この細胞は、線維症の病態を増悪させる非増殖性筋線維芽細胞(non-p-MyoFb)と考えられた。4. AM+/-由来筋線維芽細胞では、TGF-β 受容体によって活性化される Smad である Smad3 の活性が亢進し、さらに線維化の促進因子として働く microRNA-21 の発現が亢進していた。5. AM の外因性投与によって、抑制型 Smad である Smad7 の発現が亢進するとともに、TGF-β-Smad3 経路は抑制され、線維芽細胞の非増殖性筋線維芽細胞への分化は抑制された。 <p>以上の結果から、AM-RAMP2 系は、BLM 肺線維症において、急性期の炎症の抑制に加えて、慢性期の microRNA-21 発現および TGF-β-Smad3 経路の抑制により、線維芽細胞の非増殖性筋線維芽細胞(non-p-MyoFb)への分化を抑制し、肺線維症の病態を改善することが明らかとなった。AM-RAMP2 系は肺線維症における治療標的として期待される結果が得られた。</p> <p>以上の結果から、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			