

甲 第 号

竹田 善紀 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	室 繁郎
論文審査担当者	委員	教授	粕田承吾
	委員(指導教員)	准教授	川口龍二

主論文

Intermittent hypoxia upregulates the Renin and Cd38 mRNAs in renin-producing cells via the downregulation of miR-203

間歇的低酸素によりレニン産生細胞では microRNA-203 の発現低下を介して Renin と Cd38 の発現 上昇が起こる

Yoshinori Takeda, Asako Itaya-Hironaka, Akiyo Yamauchi, Mai Makino, Sumiyo

Sakuramoto-Tsuchida, Hiroyo Ota, Ryuji Kawaguchi, Shin Takasawa

International Journal of Molecular Sciences 2021 Sep 19;22(18) : 10127

論文審査の要旨

睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome: SAS）では、全身の臓器・細胞が間歇的低酸素（intermittent hypoxia: IH）に晒される。同疾患は高血圧・心疾患・糖尿病などの合併症を来すことが知られている。SAS による高血圧は通常治療に反応の乏しい治療抵抗性高血圧で、その発症機序にはレニン・アンジオテンシン系亢進の関与が示唆されている。しかし、SAS によるレニン・アンジオテンシン系亢進の機序は、未だ明らかになっていない。一方、レニン分泌において CD38-cyclic ADP-ribose (cADPR)シグナル伝達系の関与が報告されており、今回 IH におけるレニン発現制御に CD38-cADPR 系が関与している可能性を考え、ヒト胎児腎由来の細胞株である HEK293 とマウス傍糸球体細胞株の As4.1 を用いて、研究を行った。その結果、IH に置かれた傍糸球体細胞では miR-203 の低下によりレニン・CD38 の発現が上昇すると考えられた。SAS 患者でも同様なメカニズムでレニン発現が上昇し、高血圧が引き起こされていると考えられた。公聴会では RAS 系以外に SAS の高血圧に関連する因子、また、miR203 以外のマイクロ RNA が SAS に関連する可能性、miR203 が関与するその他の疾患や、申請者の臨床専門領域への応用として、ホルモン環境と今回の知見との関係に関する質疑が行われ、それぞれについて明確な回答をされた。また、今回の研究データを用いた新たな研究内容についてもすでに立案しており、睡眠時無呼吸症候群についてさらなる基礎研究を進めているとのことであり、今後の臨床応用にもつながる学位研究として価値のある研究であると考えられた。

参 考 論 文

1. GSK-3 β mediates the effects of HNF-1 β overexpression in ovarian clear cell carcinoma.

Naoki Kawahara, Ayano Mizutani, Sho Matsubara, Yoshinori Takeda, Hiroshi Kobayashi. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2020 Nov;20(5):122.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに女性生殖器病態制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和4年3月8日

学位審査委員長

呼吸器・血液病態制御医学

教授 室 繁郎

学位審査委員

法医学

教授 粕田承吾

学位審査委員(指導教員)

女性生殖器病態制御医学

准教授 川口龍二