

論文審査の結果の要旨

氏名： 陈 兰

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Increased Complement 3 With Suppression of miR-145 Induces the Synthetic Phenotype in Vascular Smooth Muscle Cells From Spontaneously Hypertensive Rats
(自然発症高血圧ラット由来血管平滑筋細胞は miR-145 の制御により補体 3 発現が増加し合成型形質を示す)

審査委員：(主査) 教授 奥村 恭男

(副査) 教授 中山 智祥 教授 三木 敏生

教授 石原 寿光

自然発症高血圧ラット(Spontaneously Hypertensive Rat: SHR)由来血管平滑筋細胞(vascular smooth muscle cells: VSMC)では補体 C3 の発現が増加し、合成型形質から過剰増殖を示すことが報告されている。しかしながら、C3 発現の増加の機序および内因性 C3 の役割については明らかにされていない。本論文は、ゲノム編集技術ジnkフィンガーヌクレアーゼ法によって SHR から C3 遺伝子をノックアウトした(C3KO SHR)を作成し、正常血圧 Wistar-京都ラット(Wistar Kyoto Rat: WKY)、SHR および C3KO SHR 由来 VSMC の比較において、SHR 由来 VSMC の合成型形質における C3 発現の増加の機序および内因性 C3 の役割について検討した。出生 1 日後の SHR からの大動脈中膜平滑筋の SMemb 染色では、WKY ラットおよび C3KO SHR より強くすでに合成型であった。SHR 由来 VSMC の DNA 合成能は、WKY ラットおよび C3KO SHR に比較して有意に高かった。SHR 由来 VSMC のレニンおよび LXR α の免疫染色は、WKY ラットおよび C3KO SHR と比較して強かった。SHR 由来の VSMC の Western プロットでのレニン、KLF5、LXR α 蛋白発現は、WKY ラットおよび C3KO SHR に比較して有意に高かった。SHR 由来の VSMC では、合成型の表現型マーカー、osteopontin, matrix gla および 1-caldesmon、増殖因子 TGF- β 1 および PDGF-A、転写調節因子 KLF5 および LXR α 、および angiotensinogen mRNAs の表現は、WKY ラットおよび C3KO SHR に比較して有意に高かった。さらに SHR 由来の VSMC では miR-145 mRNA 発現は、WKY ラットに比較して抑制されており、miR-145 抑制剤は、WKY ラット由来 VSMC で C3 発現を有意に増加させたが、SHR 由来 VSMC では増加しなかった。

以上の結果から、SHR 由来 VSMC では、miR-145 の抑制により C3 発現が増加し、KLF5 を通して合成型形質を示す。さらに C3 発現増加が LXR α を介してレニン—アンジオテンシン系の活性化をし、SHR での高血圧病態、心血管系の VSMC 過剰な増殖に関与していることが考えられた。本論文は、SHR における C3 発現から高血圧症発症に至る機序を明らかにした独自性、新規性の高い基礎研究であり、臨床的な高血圧症発症機序の解明に重要な知見を与えたと考えられる。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるのに値するものと認める。

以 上

令和 3 年 4 月 28 日