

論文審査の要旨

報告番号	総研第	号	学位申請者	高木 弘一
審査委員	主査	古川 龍彦		学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	上村 裕一		副査 宮田 篤郎
	副査	垣花 泰之		副査 原 博満

IL-13 enhances mesenchymal transition of pulmonary artery endothelial cells via down-regulation of miR-424/503 *in vitro*

(IL-13 は培養肺血管内皮細胞の miR-424 と miR-503 の発現を抑制し、遊走能を亢進させる)

肺動脈性肺高血圧症は難治性疾患であり、その発症機序には肺血管内皮細胞、肺動脈平滑筋細胞、線維芽細胞における増殖因子やサイトカインなど多因子の関与が指摘されており、肺血管内皮細胞の内皮間葉移行 (EndoMT) も機序の一つであることが指摘されている。また、Th2 サイトカインである IL-13 について、マウスモデルにおいて肺線維化や肺高血圧に関与する報告があり、また特発性肺高血圧症患者の肺血管内皮で STAT6 の活性化が認められるなど、IL-13 が肺動脈性肺高血圧症の発症及び進行に関与している可能性がある。そこで学位申請者らは、IL-13 による肺血管内皮細胞の機能変化が肺動脈性肺高血圧発症の機序の一つであると仮説を立て、*in vitro* での研究を行った。

肺血管内皮細胞を IL-13 で刺激し、内皮系および間葉系マーカーの発現、細胞遊走能について Western blot 法、RT-PCR 法、scratch assay で確認した。また、IL-13 による肺血管内皮細胞の機能変化に対して、細胞増殖能との関与が指摘されている mTORC2 構成蛋白の Rictor、Rictor を標的とする miR-424/503、miR-424/503 の発現を制御する HDAC4/5 がそれぞれ関与するかについて、Rictor、HDAC4/5 の siRNA と miR-424/503 の mimic 及び inhibitor を使用し確認した。

その結果、学位申請者らは本研究で以下の知見を明らかにした。

- 1) IL-13 は肺血管内皮細胞の EndoMT を促し、遊走能を亢進した。
- 2) IL-13 は miR-424/503 の発現を抑制することで mTORC2 の構成蛋白の一つである Rictor の発現を増強し、EndoMT 及び遊走能を亢進した。
- 3) IL-13 刺激により、HDAC4/5 のリン酸化の減弱による核内の局在が亢進し、この反応に伴い miR-424/503 の発現が抑制された。
- 4) 上記の IL-13 から EndoMT、遊走能亢進に至る経路には、IL-13 受容体複合体の構成成分である STAT6 リン酸化及び mTORC2 シグナルの下流に位置する Akt のリン酸化が関与していると判断された。

今回の研究において、肺血管内皮細胞を IL-13 により刺激することで HDAC4/5 のリン酸化が減弱し、HDAC4/5 の核内局在が亢進することで miR-424/503 の発現が抑制され、その標的となる Rictor の発現が増強し、肺血管内皮細胞の EndoMT および遊走能が亢進することが明らかとなった。肺動脈性肺高血圧症では肺血管内皮細胞の EndoMT が発症機序の一つと考えられており、今回明らかにした IL-13 による肺血管内皮細胞の機能変化が肺動脈性肺高血圧症の発症及び進行に関与している可能性が示唆された。

本研究は、肺動脈性肺高血圧症における IL-13 の役割と、IL-13 による miRNA 制御機構を明らかにし、肺動脈性肺高血圧症の新たな治療への可能性を示した点で非常に興味深い。本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。