

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 616 号	学位申請者	岩谷 徳子
審査委員	主査	西尾 善彦	学位 博士 (医学)
	副査	榎田 英樹	副査 佐藤 雅美
	副査	橋口 照人	副査 吉満 誠
<p><b>Different Characteristics of Mitochondrial Dynamics-related miRNAs on the Hemodynamics of Pulmonary Artery Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension</b>  <b>肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるミトコンドリアダイナミクスに関わるマイクロRNAの異なる特性</b></p> <p>肺高血圧症は平均肺動脈圧 25 mmHg 以上の希少疾患かつ難病であり、その病態から 5 つの群に分類されるが、発症機序に不明な点が多く予後不良な疾患である。近年ミトコンドリアダイナミクスと肺高血圧症との関連が報告されている。ミトコンドリアダイナミクスの制御に microRNA (miRNA) が関与しているが、miRNA と臨床における肺高血圧症との関連は明らかになっておらず、肺高血圧症の各群における差異も不明である。そこで今回ミトコンドリアダイナミクス関連 miRNA と肺高血圧症、特に肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) との関連を調べた。</p> <p>PAH と CTEPH からなる肺高血圧症群 (PH 群) とコントロール群を設定し、全血採血から total RNA を分離し、特異的 primer を用いて miRNA-30、-140、-485、-499 の発現レベルを測定し、両群間で有意な差を認めるものに関して臨床データとの関連を検討した。その結果以下の知見が明らかにされた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) PH 群では miRNA 140-3p の発現が亢進し、miRNA-485-5p の発現が低下していた。</li> <li>2) PAH 群と CTEPH 群の各群で miRNA-140-3p の発現が亢進し、miRNA-485-5p の発現が低下していた。</li> <li>3) miRNA-140-3p は PAH 群において肺血管抵抗と相関が見られた。</li> <li>4) miRNA-485-5p は PAH 群において心係数、CTEPH 群において右房圧と相関が見られた。</li> </ol> <p>miRNA-140 の発現亢進はミトコンドリアダイナミクスの分裂 (fission) に関わっており、miRNA-140-3p の発現亢進により肺動脈の細胞増殖が進み、肺血管抵抗の上昇を来し肺高血圧症病態が悪化すると考えられ、病態形成への関与が示唆された。また、miRNA-485-5p の発現低下は心筋肥大との影響が報告されており、肺高血圧症病態による右心負荷から miRNA-485-5p の発現低下を来し、心筋リモデリングの進行、心拍出量の低下に繋がると考えられ、疾患の重症度と関連していることが示唆された。</p> <p>本研究は肺高血圧症におけるミトコンドリアダイナミクス関連 miRNA の発現レベルの変動と臨床データとの関連を検討したものである。その結果、肺高血圧症の実臨床においてミトコンドリア関連 miRNA の発現が変動していることを明らかにし、更に miRNA-140 と miRNA-485 は各々異なる臨床データとの関連を示した点で興味深く、よって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。</p>			