

最終試験の結果の要旨

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

主査および副査の5名は、令和3年6月3日、学位申請者 岩谷 徳子 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問 1) miRNA-140、miRNA-485 の由来組織として考えられるものがあるか。

回答) 先行研究の文献では右心室での発現亢進が報告されており起源の可能性があると考えている。

質問 2) 心臓カテーテル検査時に採血を行っているが通常の末梢静脈からの採血でも同様の結果になると考えてよいか。

回答) スワングアンツカテーテルを経由した心腔内採血ではなく静脈に留置したシースから採血を行ったため末梢静脈からの採血検体でも同様の結果になると考える。

質問 3) 健常群との比較は検討しなかったのか。

回答) 健常者の検体も収集したが測定感度以下であった為、コントロール群と比較した。

質問 4) miRNA の測定に関し、miR-499 は 5p のみ、他は 3p、5p 両方測定したのはなぜか。

回答) 肺高血圧症での報告自体が少なかったため、今回は 3p、5p いずれも測定した。また、miR-499 に関しては 3p の測定値が感度以下であったため、5p のみの記載となった。

質問 5) miRNA-485-3p の実際の CT 値はどれくらいだったか。

回答) 概ね 24-35 の範囲であった。

質問 6) PAH と CTEPH の 2 つの群に限定したのはなぜか。

回答) 様々な原因で起こる肺高血圧症の中から今回は肺動脈自体に変化が起きる疾患に限定した。

質問 7) 左心系由来の PH でミトコンドリアダイナミクスがどうなっているのか。

回答) 今回の研究では評価をしておらず、不明である。

質問 8) PH において、ミトコンドリアダイナミクスは臓器特異的に起こっているのか。

ミトコンドリアダイナミクス自体は全ての臓器で起こるが、疾患により臓器特異性があると考えられている。

質問 9) miRNA の変動は疾患に対して原因なのか結果なのか。

回答) 病因による変化の結果であると思われる。

質問 10) 左心系と右心系を比較しているが、測定場所で結果が変わる可能性があるか。

回答) miRNA の由来組織によっては右心系と左心系で数値が変わる可能性がある。

質問 11) 今回測定した miRNA が動物実験で経時的に変化しているものがあるか。また、miRNA の発現する順番が決まっているのか。

回答) PAH 動物モデルで右心室における miRNA-140 の発現レベルが変化するという報告がある。また、心筋リモデリングを見た動物実験で変化の前期と後期で発現する miRNA に変化があることも報告されているが、今回測定した miRNA のどれが早期に変動するのかについては判明していない。

質問 12) 経時的に治療による miRNA 発現レベルの変化があるか。

回答) 今回は評価出来ていないが、治療を行えば病態の変化に応じて miRNA の発現レベルも変化し得ると考える。

質問 13) 他の心疾患での miRNA 変動の報告があるか。

回答) 心疾患によって種々の miRNA との関連が報告されており、miRNA-140 と心筋梗塞、miRNA-485 と心肥大の他、心筋梗塞での miRNA-499、miRNA-133、心不全での miRNA-133 や miRNA-765、miRNA-208 などの変動が報告されている。

最終試験の結果の要旨

- 質問 14) 肺切除後に肺高血圧症になるが、それでも miRNA の変化が起こり得るか。
 回答) PAH や CTEPH と同等ではないかもしれないが、何らかの変動が起こると思われる。
- 質問 15) 肺移植をすると心機能が劇的に改善するが、miRNA も動的に変化しているのか。
 回答) 腎臓移植での miRNA の動的変化が報告されており、肺移植後にも種々の miRNA の変動があると予想される。
- 質問 16) post-capillary PH での肺動脈病理所見は pre-capillary PH と異なるのか。
 回答) post-capillary PH ではうっ血所見が主であり、pre-capillary に特徴的な中膜肥厚は一般的には見られない。ただし、長期間うっ血による高血圧にさらされた場合には中膜の肥厚を来す場合もある。
- 質問 17) PAH と CTEPH では中膜の肥厚のレベルの差があるのか。
 回答) CTEPH でも非閉塞部位末梢においては PAH 同様の中膜肥厚を起こしており、差はない。
- 質問 18) BNP がコントロール群で高いのはなぜか。
 回答) コントロール群は左心疾患患者が主体となったため、その病態を反映したと考える。
- 質問 19) ミトコンドリアダイナミクスが報告され疾患との関連が示唆され始めたのはいつ頃からか。
 回答) ミトコンドリアダイナミクスについては 2000 年台初頭に報告され、2007 年前後から病態との関連が報告されるようになり、更に 2010 年台から個々の疾患との関連が報告されるようになっている。
- 質問 20) HIF-1 α が低酸素ではない状態で活性化されるのはどういった機序で起こるのか。
 回答) 動脈血ガス分析で低酸素血症がない場合でも、急性心筋梗塞などでは臓器虚血により組織や細胞が低酸素状態に陥っており、HIF-1 α の活性化につながる。
- 質問 21) table 8 で miRNA が PAH と CTEPH で異なる臨床データとの相関を見せるのはなぜか。
 回答) PAH と CTEPH で患者背景が異なることに加え、miRNA-485 が心筋肥大と関連していること、miR-140 が肺動脈の中膜肥厚に関連していることが影響していると考えている。
- 質問 22) HIV 感染による PH に関しての知見はどうなっているか。
 回答) 現在 PAH の発症機序と言われている multiple hits theory において HIV 感染やそれに伴うサイトカインが関連していると言われているが発症機序は不明である。
- 質問 23) 採血後の検体の保存をどう行ったか。
 回答) 採血後 30 分以内に血清を分離、凍結保存を行い、凍結保存検体を用いて miRNA の測定を行った。
- 質問 24) PH 群の患者は全て mPAP \geq 25 mmHg であったか。
 回答) PH 群には治療介入後で mPAP 25 mmHg 未満の患者 3 名が含まれる。
- 質問 25) real time PCR 法に関して CT 値 30-35 付近の評価をどう判断したか。
 回答) 今回 CT 値を元に発現レベルの相対評価を行ったため、データに含んだまま解析を行った。
- 質問 26) 年齢と性差で miRNA の発現に差が有り得るか。
 回答) 同一モデルのラットで性別や週齢による肝臓での miRNA 発現レベルの変動が報告されており、ヒトでも同様の変化があると予想される。
- 質問 27) 血中に miRNA がどのように放出されるのか。
 回答) 細胞死に伴い血中に放出される場合と、細胞からエクソソーム(exosome)として放出され血中に存在する場合がある。
- 質問 28) 特定疾患の数が増加している理由は診断能力の向上によるものか。
 回答) 診断能力の向上に加え、治療の進歩により生命予後が改善していることも影響している。
- 質問 29) PH の特異的治療薬があるが、肺の内皮細胞・平滑筋細胞と体血管内皮細胞・平滑筋で性質が異なるのか。
 回答) 薬剤が作用する受容体の発現に差があるため、薬剤の効果発現の程度にも差がある。
- 質問 30) real-time PCR では特異的な配列が分かっているもののみを cDNA にするのか。
 回答) 特異的な配列のみを cDNA としている。
- 質問 31) miRNA を網羅的にスクリーニングするという計画にしなかったのはなぜか。
 回答) 臨床における PH と miRNA の関連の報告自体がなかった為、測定する miRNA を絞り臨床所見との関連を報告した。
- 質問 32) miRNA を抑制すれば肺高血圧症が良くなる可能性があるのか。
 回答) 特定の miRNA を投与することで腫瘍の進展を抑制できたとの実験報告があり病態のコントロールに利用できる可能性はあるが、バイオマーカーとしての利用が現在の主流である。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。