

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 神保りか

本研究は 慢性腎臓病患者の心血管リスク増加の原因として重要な血管石灰化とリン代謝を調節する新規のホルモン様分子である FGF23 の関連を明らかにするため、ラット/マウス大動脈およびラット初代培養血管平滑筋細胞を用いて、FGF23 の血管平滑筋石灰化への関与およびその機序の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ラット初代培養平滑筋細胞(以下血管平滑筋細胞)でのmRNA発現をRT-PCR法により解析した結果、FGF23のシグナル伝達に必要なFGF受容体1, 2, 3およびKlothoの発現を認めることが示された。
2. ラット大動脈および血管平滑筋細胞のKlotho蛋白発現をウェスタンブロット法により解析した結果、ラット大動脈ではKlotho発現を認めたが、血管平滑筋細胞では発現を認めないことが示された。
3. マウス大動脈の免疫染色の結果、Klotho蛋白は中膜平滑筋層に高発現していることが示された。
4. Klothoを過剰発現した血管平滑筋細胞ではFGF23の既知の下流シグナルであるERKのリン酸化の亢進が認められ、その作用はFGFR1阻害薬およびMEK阻害薬で抑制された。
5. 高リン培地により平滑筋細胞の骨細胞様変化、すなわち石灰化が認められた。さらに石灰化染色およびカルシウム沈着の定量により、FGF23はリンの存在下に血管平滑筋細胞石灰化を亢進することが示された。
6. リンおよびFGF23によるERKリン酸化の検討や、MEK阻害薬を用いた骨転写因子mRNA発現の検討からFGF23はERKリン酸化を亢進させることで、骨転写因子の発現を増加させることが示された。

以上、本論文は FGF23 受容体結合タンパクである Klotho 蛋白の血管での発現を確認し、さらに FGF23 が Klotho, FGF 受容体複合体を介して血管に作用すること、リンによる血管平滑筋石灰化を促進すること、その機序に ERK 1/2 リン酸化亢進を介した骨転写因子発現増加が関与することを明らかにした。

本研究はこれまで未知であった FGF23 の血管作用を示しており、今後慢性腎臓病患者の血管石灰化を予防する新規治療法開発につながると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。