

甲 第 号

紺田 眞規子 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	松本 雅則
論文審査担当者	委員	教授	粕田 承吾
	委員(指導教員)	教授	伊藤 利洋

### 主論文

A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4 regulates pulmonary vascular hyperpermeability through destruction of glycocalyx in acute respiratory distress syndrome

ADAMTS4 は急性呼吸窮迫症候群においてグリコカリックスを介した肺血管透過性亢進を制御する

Makiko Konda, Masahiro Kitabatake, Noriko Ouji-Sageshima, Rei Tonomura, Ryutaro Furukawa, Shota Sonobe, Chiyoko Terada-Ikeda, Maiko Takeda, Masahiko Kawaguchi, Toshihiro Ito

International Journal of Molecular Sciences, 2023 12 Nov, 24(22), 16230

## 論文審査の要旨

急性呼吸窮迫症候群（ARDS）は、有効な治療法がないため病態機序に基づく治療法を開発することが急務である。申請者は傷害を受けた肺血管内皮で発現上昇する因子が血管透過性の亢進に関与しているのではないかという仮説を立て、その因子の同定から血管透過性亢進のメカニズムを解明し、治療標的を探索することを目的とした。

本研究では、初代ヒト肺微小血管内皮細胞（HMVEC-Ls）を病原体アナログであるリポ多糖（LPS）または poly (I:C) で刺激することで ADAMTS4 が発現上昇することを見出し、さらに ADAMTS4 が ARDS 患者や LPS 気管内投与による ARDS モデルマウスにおいても、肺血管内皮細胞に選択的に発現上昇することを見出した。また、ADAMTS4 siRNA を導入し ADAMTS4 の発現を抑制することで、グリコカリックス崩壊を防ぎ LPS 刺激による血管透過性亢進を抑制できることを見出した。以上の結果により、ADAMTS4 が今後 ARDS に対する新規予測・診断マーカーおよび新規治療標的となる可能性が示唆され、臨床応用も十分期待できる研究成果であると考えられる。

公聴会においても、生体において ADAMTS4 を抑制した場合の副作用の懸念性、さらに臨床での診断マーカーとしての可能性ならびに本研究を活かした臨床研究に対する今後の関わり方につき質疑が行われ、いずれも具体的な回答が得られた。公聴会での質疑応答も合わせて、審査委員全員が学位に十分値するものと判断した。

## 参 考 論 文

1. Transition of Antibody Titers after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Japanese Healthcare Workers

Masahiro Kitabatake, Noriko Ouji-Sageshima, Shota Sonobe, Ryutaro Furukawa, Makiko Konda, Atsushi Hara, Hiroyasu Aoki, Yuki Suzuki, Natsuko Imakita, Akiyo Nakano, Yukio Fujita, Shigeyuki Shichino, Ryuichi Nakano, Satoshi Ueha, Kei Kasahara, Shigeo Muro, Hisakazu Yano, Kouji Matsushima, Toshihiro Ito. *Jpn J Infect Dis.* 2023 Jan 24;76(1):72-76

2. The critical role of the histone modification enzyme Setdb2 in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome

Shota Sonobe, Masahiro Kitabatake, Atsushi Hara, Makiko Konda, Noriko Ouji-Sageshima, Chiyoko Terada-Ikeda, Ryutaro Furukawa, Natsuko Imakita, Akihisa Oda, Maiko Takeda, Shiki Takamura, Satoki Inoue, Steven L Kunkel, Masahiko Kawaguchi, Toshihiro Ito. *Shock* 2023 Jul 1;60(1):137-145

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに免疫学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和6年3月5日

学位審査委員長

血液・血流機能再建医学

教授 松本 雅則

学位審査委員

法医学

教授 粕田 承吾

学位審査委員(指導教員)

免疫学

教授 伊藤 利洋