

氏名	王 晨
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6461 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Role of the TRPM4 channel in mitochondrial function, calcium release, and ROS generation in oxidative stress (酸化ストレスにおけるミトコンドリア機能、カルシウム放出、ROS 生成における TRPM4 チャンネルの役割)
論文審査委員	教授 竹居孝二 教授 高山房子 准教授 中村一文

学位論文内容の要旨

Ischemic heart disease is one of the most common causes of death worldwide. Mitochondrial dysfunction, excessive reactive oxygen species (ROS) generation, and calcium (Ca^{2+}) overload are three key factors leading to myocardial death during ischemia-reperfusion (I/R) injury. Blockade of TRPM4, a Ca^{2+} -activated nonselective cation channel, protects the rat heart from I/R injury, but the specific mechanism underlying this effect is unclear. In this study, we investigated the cardioprotection mechanism against I/R injury via TRPM4 using hydrogen peroxide (H_2O_2), a major contributor to oxidative stress, as an I/R injury model. We knocked out the *TRPM4* gene in the H9c2 rat cardiomyocyte line using CRISPR/Cas9. Upon H_2O_2 treatment, intracellular Ca^{2+} level and ROS production increased in wild type (WT) cells but not in TRPM4 knockout (TRPM4^{KO}) cells. With this treatment, two indicators of mitochondrial function, mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi\text{m}$) and intracellular ATP levels, decreased in WT but not in TRPM4^{KO} cells. Altogether, these findings suggest that inhibiting TRPM4 channel might protect the myocardium from oxidative stress by maintaining the mitochondrial function, possibly through preventing aberrant increases in intracellular Ca^{2+} and ROS.

論文審査結果の要旨

本研究は、両側生体・脳死肺移植を受けた患者の慢性移植肺機能不全 (CLAD) と肺気腫の発症と関連しているとされている血漿アイリシン濃度の低下の関係について検討した単施設の後方視的臨床研究である。

両側肺移植を受けた患者 59 例を非 CLAD 群 (41 例)、生体肺移植後 CLAD 群 (11 例)、脳死肺移植後 CLAD 群 (7 例) の 3 群に分け、気腫性変化の重症度 (Goddard Score)、骨格筋量 (Psoas muscle index; PMI) 血漿アイリシン濃度について比較検討したところ、気腫性変化の重症度は非 CLAD 群より生体・脳死肺移植後 CLAD 群で有意に高く、特に閉塞性細気管支炎症候群 (BOS) で顕著であった。また、血漿アイリシン濃度は非 CLAD 群に比べて生体肺移植後 CLAD 群、特に BOS がみられた症例で有意に低値であった。

委員からは、CLAD でアイリシン濃度が下がるのは原因か結果か、あるいは CLAD の評価タイミングとアイリシン濃度の評価タイミングなどについて、またアイリシン濃度低下と生命予後の関連についての質問が出たが、いずれにも適切な回答が得られていた。

本研究は、両側生体肺移植後の血漿アイリシン濃度の低下が、CLAD の発症と関連していることを明らかにした点で、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。