

論文審査の要旨 (甲)

申請者領域・分野 氏名	循環病態科学領域・心臓血管外科学教育研究分野 氏名 野村 亜南
指導教授氏名	福田 幾夫
論文審査担当者	主 査 奥村 謙 副 査 土田 成紀 副 査 八木橋操六
<p>(論文題目) CD34-negative mesenchymal stem-like cells may act as the cellular origin of human aortic valve calcification.</p> <p>(CD34 陰性間葉系幹細胞様細胞はヒト大動脈弁の石灰化の細胞起源となるかもしれない)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>高齢者に多い石灰化大動脈弁狭窄症 (CAS) は、サイトカイン発現と過度の炎症反応によって惹起される。申請者らは、CAS 患者において、TNF-αが大動脈弁の石灰化を誘発することを証明したが、異所性石灰化の原因となる細胞は特定されていない。本研究の目的は、大動脈弁間質細胞の中で弁石灰化に関わる細胞の起源を明らかにすることである。</p> <p>インフォームドコンセントが得られた CAS 8 例と非石灰化大動脈弁〔大動脈弁閉鎖不全症 (AR)〕8 例を対象とし、開心術中に摘出された大動脈弁を用いて以下の実験を行った。摘出弁を細かく切断、コラゲナーゼ処理後、FBS を含む培地で培養、CD45、73、90、105 抗体を反応させ、FACS により間葉系幹細胞 (MSLC) を分離した。また CD34 陽性細胞と陰性細胞を分離、培養し、リン酸を含む 12 穴プレートで 7 日間培養し、石灰化レベルを Alizarin Red S 染色、吸光度 (550nm) 測定により評価した。さらに大動脈弁切片を用い、免疫組織染色により MSLC の分布を検討した。</p> <p>結果は以下の通りであった。CAS、AR の弁には CD73、90、105 陽性細胞が含まれ、ほとんど全ての MSLC は CD45 陰性であった。CD34 は陽性と陰性細胞の双方を認め、CAS と AR 間で著しい差は認めなかった。高リン酸下培養では、CD34 陰性細胞で石灰化が顕著で、リン酸トランスポーター阻害剤 SPF を加えると石灰化は抑制された。組織染色では、AR の弁には CD34 陽性 MSLC が多く、一方、CAS の弁では CD34 陰性 MSLC の局在比が AR に比して 7~9 倍高かった。</p> <p>以上のように、CD34 陽性 MSLC は陰性に形質転換し、CD34 陰性 MSLC は高リン酸下で急速に石灰化すること、CD34 陰性 MSLC は石灰化大動脈弁に多く含まれており、大動脈弁石灰化に関わる細胞である可能性が示された。本研究は、大動脈弁石灰化の機序解明につながる重要な知見を示しており、CAS に対する新しい治療戦略の可能性を見出した点で大きな意義が認められ、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Biochem Biophys Res Commun 2013;44:780-785