

## 論文審査の要旨(甲)

|   |  |
|---|--|
| 申請者領域・分野 氏名   | 循環病態学領域 心臓血管外科学分野<br>氏名 千代谷 真理                       |
| 指導教授氏名  | 福田 幾夫  |
| 論文審査担当者   | 主 査 富田 泰史<br>副 査 石橋 恭之 副 査 井原 一成                     |
| <p>(論文題目) Matrix Gla protein negatively regulates calcification of human aortic valve interstitial cells isolated from calcified aortic valves<br/>(石灰化大動脈弁由来のヒト大動脈弁間質細胞はマトリックス Gla 蛋白によって石灰化が抑制される)</p> <p>(論文審査の要旨)<br/>超高齢社会の到来とともに加齢変性に伴う石灰化大動脈弁狭窄症 (CAS) が増加している。CAS の病態にはマクロファージや T リンパ球などの炎症性細胞が関与しており、腫瘍崩壊因子 <math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>) や形質転換増殖因子 <math>\beta 1</math> (TGF-<math>\beta 1</math>) などのサイトカイン放出を通じて、大動脈弁の石灰化が促進される。申請者らはこれまでに、TNF-<math>\alpha</math> が NF-<math>\kappa</math>B シグナルを活性化し、骨形成促進蛋白 (BMP2) の発現増加を介して、CAS 患者から得られたヒト大動脈弁間質細胞 (HAVICs) の骨化を促進していることを報告した。マトリックス Gla 蛋白質 (MGP) はビタミン K 依存蛋白質であり、異所性石灰化抑制蛋白質として知られている。本研究では TNF-<math>\alpha</math> 誘発性 HAVICs 石灰化における MGP の役割を検討した。</p> <p>大動脈弁置換術を施行された CAS 患者 6 名 (CAS 群) と、コントロールとして非石灰化大動脈弁 (大動脈解離もしくは大動脈弁閉鎖不全症) の患者 4 名 (非 CAS 群) の弁を用いて、コラゲナーゼ処理により HAVICs を分離した。CAS 群の HAVICs を TNF-<math>\alpha</math> 添加下で 14 日間培養したところ、BMP2 遺伝子発現の亢進とともに著しい石灰化を認めた。一方、CAS 群、非 CAS 群ともに MGP の遺伝子発現は TNF-<math>\alpha</math> によって抑制されていた。siRNA によって CAS 群 HAVICs の MGP 遺伝子発現を長期間 (32 日間) ノックダウンすると、TNF-<math>\alpha</math> 非添加の状況でも BMP2 遺伝子発現は増加し、HAVICs の石灰化も亢進した。一方、MGP 遺伝子を過剰発現させると TNF-<math>\alpha</math> 誘発性石灰化は抑制された。以上から MGP は、BMP2 発現調節を介して HAVICs 石灰化の負の調節因子として重要な役割を果たしていることが明らかとなった。</p> <p>臨床サンプルを用いて HAVICs 石灰化の負の調節因子としての MGP の役割を詳細に検討した本論文は、極めて独創性が高く、学位授与に値する。</p> |  |
| 公表雑誌等名  | Journal of Pharmacological Sciences 2018;136:257-265 |

※論文題目が英文の場合は ( ) 内に和訳を付記する。

※論文審査の要旨は 900 字程度で本ページ 1 枚以内とする。

※論文審査の要旨の最後には、～「学位授与に値する。」と記入する。