

## 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 楊 薇
指導教授氏名	福田 幾夫
論文審査担当者	主 査 富田 泰史 副 査 藤井 穂高 副 査 花田 裕之
(論文題目) Menaquinone-4 accelerates calcification of human aortic valve interstitial cells in high-phosphate medium through PXR	
(論文審査の要旨) <p>申請者らのグループはこれまでに、大動脈弁狭窄症 (AVS) 患者から得られた大動脈弁間質細胞 (HAVIC) を用いて、ビタミン K2 拮抗薬であるワルファリン (WFN) が高リン酸培地下において石灰化を誘発することを報告した。本研究では、WFN による HAVIC の石灰化が動物に含まれるビタミン K2 であるメナキノン-4 (MK-4) によって抑制されるかどうかを検討した。</p> <p>大動脈弁置換術を受けた AVS 患者 6 名を対象とした。摘出した弁組織を約 2 mm 角に切断してコラゲナーゼ処理を行い HAVICs を分離し、10%FBS を含む <math>\alpha</math>-Modified Eagle's Medium で培養した。細胞が 80%—90%コンフルエントに達した後、MK-4 および WFN の存在下または非存在下で 7 日間、高リン酸培地下 (3.2 mM) で培養した。予想に反して、MK-4 は用量依存的 (3—100 nM) に WFN 誘発 HAVIC 石灰化を促進した。さらに、MK-4 単独 (10 nM) でも HAVICs 石灰化が促進され、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性が増強し、石灰化マーカーである骨形成タンパク質 2 (BMP2) の遺伝子発現が著しく増加した。</p> <p>次に、MK-4 誘発性 HAVIC 石灰化の分子機構を明らかにするため、様々な阻害薬を用いて薬理的検討を行った。Pit-1 阻害薬であるホスホノギ酸と Smad1/5/8 阻害薬であるドルソモルフィンはそれぞれ高リン酸培地下で MK-4 誘発性 HAVIC 石灰化を有意に抑制した。一方、MAPK 阻害薬である SB23906 あるいは NF-<math>\kappa</math>B 阻害薬である SN-50 は MK-4 誘発性石灰化を抑制しなかった。さらに、プレグナン X 受容体 (PXR) 阻害剤であるケトコナゾールとクメストロールは MK-4 誘発性 HAVIC 石灰化を抑制し、また PXR 活性は MK-4 によって用量依存的に増加した。生理学的に正常なリン酸培地下における検討でも MK-4 は BMP2 遺伝子発現を有意に増加させ、クメストロールによりその発現増加が抑制された。以上の結果から、MK-4 が PXR 活性を刺激することで BMP2 発現を亢進させ、HAVICs 石灰化を誘発することが明らかとなった。</p> <p>HAVIC における MK-4 誘発性石灰化の分子機構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 Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2020;372:277-284.

※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。