

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 劉旭
指導教授氏名	廣田 和美
論文審査担当者	主 査 富田 泰史 副 査 花田 裕之 副 査 水上 浩哉
<p>(論文題目) Human aortic valve interstitial cells obtained from patients with aortic valve stenosis are vascular endothelial growth factor receptor 2 positive and contribute to ectopic calcification</p> <p>(大動脈弁狭窄症患者より得た大動脈弁間質細胞は VEGFR2 陽性であり、異所性石灰化に寄与する)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>大動脈弁狭窄症 (AVS) 患者は、超高齢社会の到来により増加している。大動脈弁の異所性石灰化は AVS 進行に深く関連しているものの、その機序は明らかではない。申請者らのグループはこれまでに、AVS 患者大動脈弁より単離した大動脈弁間質細胞 (HAVICs) が、腫瘍壊死因子 (TNF) α などの異所性石灰化刺激に対して高感受性であることを明らかにした。本研究では免疫組織学的手法を用いて、AVS 患者大動脈弁より単離した HAVICs の性状解析を行い、大動脈弁石灰化に寄与する細胞集団を検討した。</p> <p>HAVICs は、CD73 陽性、CD90 陽性、CD105 陽性、CD45 陰性、および CD34 陰性であり、間葉系細胞に矛盾しない性状であった。HAVICs は血管内皮増殖因子受容体 2 (VEGFR2) 陽性であり、その約半分は α-平滑筋アクチン (SMA) 陽性であった。これらの細胞はコロニー形成能を持ち、骨芽細胞様細胞への分化能を示したものの、脂肪細胞ならびに軟骨細胞へは分化しなかった。石灰化した弁組織の免疫染色では、VEGFR2 陽性細胞が弁全体に広く局在する一方、α-SMA 陽性細胞は一部の弁組織で認めるのみであった。また VEGFR2 陽性 HAVICs は、TNF-α 存在下で転写因子である NF-κB を活性化し、BMP2-ALP 経路を介して異所性石灰化を誘発した。この石灰化は Smad1/5/8 のリン酸化を抑える Dorsomorphin により抑制された。さらに TNF-α 刺激による異所性石灰化の程度について、VEGFR2+α-SMA 両陽性細胞と VEGFR2 陽性+α-SMA 陰性細胞の間に有意差を認めなかった。α-SMA は平滑筋細胞や線維芽細胞のマーカーであることから、平滑筋細胞や線維芽細胞は弁の異所性石灰化に寄与しない可能性が示唆された。以上の結果から、VEGFR2 陽性の HAVICs が BMP2-ALP 経路を介して異所性石灰化を誘発することが明らかとなった。</p> <p>大動脈弁の異所性石灰化に関する HAVICs の細胞学的特性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 2021;145:213-221.

※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。