

(様式 3 号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 山下 修

## 〔題名〕

ペリオスチンは腹部大動脈瘤においてメカニカルストレスを炎症へと結びつける

(Periostin Links Mechanical Strain to Inflammation in Abdominal Aortic Aneurysm)

## 〔要旨〕

【目的】腹部大動脈瘤（AAA）は慢性炎症を特徴とし、この炎症が細胞外マトリックスの病理学的リモデリングを引き起こすことが知られている。またメカニカルストレスがAAAの疾患活動性の維持に重要であることが示唆されているが、その分子機序は不明のままである。ペリオスチンはメカニカルストレスに反応することが知られている細胞外マトリックスタンパクである。本研究の目的は、ペリオスチンがAAA発生機序において、メカノトランスダクションに果たしている役割を解明することである。

【方法・結果】はじめに、AAA患者から採取された瘤壁と正常径大動脈壁における蛋白質発現を定量比較すると、瘤壁でペリオスチンの発現が有意に増加していた。またペリオスチンの大動脈瘤組織中の局在を分析した結果、炎症性細胞浸潤および弾性線維破壊との関連が認められた。次にラット血管平滑筋細胞に水平方向の周期的伸展刺激(20%)を加えたところ、ペリオスチンの発現に加えて、接着斑キナーゼ（FAK）の活性化、および単球走化性タンパク質-1（MCP-1）と活性型マトリックスメタロプロテアーゼ-2（MMP-2）の分泌が有意に増加することが示された。これらの変化は、ペリオスチン中和抗体やFAK阻害剤(PF573228)によって抑制された。興味深いのは、ペリオスチンまたはFAKどちらかを阻害すると、他方が抑制されることから、正のフィードバックループがあることが示されたことである。さらに生体外培養されたヒトAAA組織では、PF573228によってMCP-1分泌が有意に抑制された。in vivoでは、マウスの大動脈周囲を組換え型ペリオスチンで処理すると、大動脈壁ではFAKの活性化とMCP-1の発現が増加し、その結果、著明な炎症細胞浸潤を来した。

【結語】ペリオスチンは、AAAにおいて、FAK活性化を介した炎症を維持させるメカノトランスダクションに重要な役割を果たしていることが示された。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1349 号	氏 名	山下 修
論文審査担当者	主査教授	矢野 雅文	
	副査教授	池田 栄二	
	副査教授	廣野 公一	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
ペリオスチンは腹部大動脈瘤においてメカニカルストレスを炎症へと結びつける (Periostin Links Mechanical Strain to Inflammation in Abdominal Aortic Aneurysm)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Periostin Links Mechanical Strain to Inflammation in Abdominal Aortic Aneurysm (ペリオスチンは腹部大動脈瘤においてメカニカルストレスを炎症へと結びつける)			
掲載雑誌名 PLoS ONE 第 8 巻 第 11 号 P. e79753 (2013 年 11 月 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>【目的】腹部大動脈瘤 (AAA) は慢性炎症を特徴とし、この炎症が細胞外マトリックスの病理学的リモデリングを引き起こすことが知られている。またメカニカルストレスが AAA の疾患活動性の維持に重要であることが示唆されているが、その分子機序は不明のままである。ペリオスチンはメカニカルストレスに反応することが知られている細胞外マトリックスタンパクである。本研究の目的は、ペリオスチンが AAA 発生機序において、メカノトランスダクションに果たしている役割を解明することである。</p> <p>【方法・結果】はじめに、AAA 患者から採取された瘤壁と正常径大動脈壁における蛋白質発現を定量比較すると、瘤壁でペリオスチンの発現が有意に増加していた。またペリオスチンの大動脈瘤組織中の局在を分析した結果、炎症性細胞浸潤および弾性線維破壊との関連が認められた。次にラット血管平滑筋細胞に水平方向の周期的伸展刺激(20%)を加えたところ、ペリオスチンの発現に加えて、接着斑キナーゼ (FAK) の活性化、および単球走化性タンパク質-1 (MCP-1) と活性化型マトリックスメタロプロテアーゼ-2 (MMP-2) の分泌が有意に増加することが示された。これらの変化は、ペリオスチン中和抗体や FAK 阻害剤(PF573228)によって抑制された。興味深いのは、ペリオスチンまたは FAK どちらかを阻害すると、他方が抑制されることから、正のフィードバックループがあることが示されたことである。さらに生体外培養されたヒト AAA 組織では、PF573228 によって MCP-1 分泌が有意に抑制された。in vivo では、マウスの大動脈周囲を組換え型ペリオスチンで処理すると、大動脈壁では FAK の活性化と MCP-1 の発現が増加し、その結果、著明な炎症細胞浸潤を来した。</p> <p>【結語】ペリオスチンは、AAA において、FAK 活性化を介した炎症を維持させるメカノトランスダクションに重要な役割を果たしていることが示された。</p> <p>本研究は、メカニカルストレスが腹部大動脈瘤に及ぼす影響を明らかにした論文である。よって、学位論文として価値あるものと認められた。</p>			