

(様式 3 号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 上田 晃志郎

〔題名〕

Possible Dual Role of Decorin in Abdominal Aortic Aneurysm

(腹部大動脈瘤におけるデコリンの二重の役割の可能性)

〔要旨〕

腹部大動脈瘤(AAA)は細胞外マトリックスの病的リモデリングに至る慢性炎症によって特徴づけられる。small leucine rich repeat プロテオグリカンの一種であるデコリンは、炎症を制御し細胞外マトリックスを安定化させると言われている。このため本研究ではAAA形成の分子病態におけるデコリンの役割について検討を行った。正常なマウスとヒトにおいてデコリンは大動脈の外膜に局在していた。マウスにCaCl<sub>2</sub>処置を行うことでAAAを作成した。初期にデコリン蛋白の発現は減少したが、AAAの進行に伴いデコリン蛋白の発現レベルは全層で増加した。外因性デコリンの局所投与により、CaCl<sub>2</sub>処置によるAAAの拡大は阻止された。しかし、デコリンはヒト大動脈瘤壁において変性部位に高度に発現し、その発現はマトリックスメテロプロテアーゼ(MMP)-9の発現と明らかに相関した。培養細胞実験では、血管平滑筋細胞においてデコリン投与によりMMP-9の分泌が阻害されたが、マクロファージにおいてはMMP-9の分泌が促進された。この結果はAAAにおいてデコリンが相反する2つの役割をなしていることを示している。正常大動脈において外膜のデコリンは血管保護的な役割をするが、AAA壁に発現するデコリンはマクロファージからのMMP-9の分泌を増加させることによりAAAの進行を促進する可能性がある。

(様式 4 号)

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 1448 号	氏 名	上田 晃志郎
論文審査担当者	主査教授	矢野 雅文	
	副査教授	池田 桑二	
	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。) Possible Dual Role of Decorin in Abdominal Aortic Aneurysm (腹部大動脈瘤におけるデコリンの二重の役割の可能性)			
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。) Possible Dual Role of Decorin in Abdominal Aortic Aneurysm (腹部大動脈瘤におけるデコリンの二重の役割の可能性) 掲載雑誌名 PLoS ONE 第 10 巻 第 3 号 P. e0120689 (2015年 3月 掲載)			
(論文審査の要旨)  腹部大動脈瘤(AAA)は細胞外マトリックスの病的リモデリングに至る慢性炎症によって特徴づけられる。small leucine rich repeat プロテオグリカンの一種であるデコリンは、炎症を制御し細胞外マトリックスを安定化させると言われている。このため本研究ではAAA形成の分子病態におけるデコリンの役割について検討を行った。正常なマウスとヒトにおいてデコリンは大動脈の外膜に局在していた。マウスにCaCl <sub>2</sub> 処置を行うことでAAAを作製した。初期にデコリン蛋白の発現は減少したが、AAAの進行に伴いデコリン蛋白の発現レベルは全層で増加した。外因性デコリンの局所投与により、CaCl <sub>2</sub> 処置によるAAAの拡大は阻止された。しかし、デコリンはヒト大動脈瘤壁において変性部位に高度に発現し、その発現はマトリックスメテロプロテアーゼ(MMP)-9の発現と明らかに相関した。培養細胞実験では、血管平滑筋細胞においてデコリン投与によりMMP-9の分泌が阻害されたが、マクロファージにおいてはMMP-9の分泌が促進された。この結果はAAAにおいてデコリンが相反する2つの役割をなしていることを示している。正常大動脈において外膜のデコリンは血管保護的な役割をするが、AAA壁に発現するデコリンはマクロファージからのMMP-9の分泌を増加させることによりAAAの進行を促進する可能性がある。			
本研究は、デコリンが腹部大動脈瘤形成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であると認められた。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。