

(様式3号)

## 学位論文の要旨

氏名 原田 剛佑

## 〔題名〕

Focal Adhesion Kinase Promotes the Progression of Aortic Aneurysm by Modulating Macrophage Behavior

(大動脈瘤進展におけるマクロファージの機能制御を介したFocal Adhesion Kinaseの役割)

## 〔要旨〕

【目的】腹部大動脈瘤 (AAA) は慢性炎症と細胞外マトリクスの破壊を特徴とする致死的な血管疾患である。マクロファージを介したAAAの進展における分子機序の多くは明らかにされていない。

【方法・結果】我々はAAA組織に集積したマクロファージにおいてfocal adhesion kinase (FAK) の発現と活性が増強されていることを示した。培養マクロファージを用いた実験では、FAKがtumor necrosis factor- $\alpha$ で誘導されるマトリクス分解酵素とケモカインの分泌を促進していた。さらに、FAKはマクロファージの走化性も促進していた。化学的刺激で誘導したAAAモデルマウスを用いた実験では、FAK阻害剤を投与するとマクロファージの局所浸潤が抑えられ、AAAの形成と進展が著しく抑制された。

【結論】FAKは慢性的なAAA進展の根幹となるマクロファージの機能制御に重要な役割を果たしている。この研究での成果によりAAAの進展への理解が深まり、FAKが新たな治療標的となると考える。

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 1479 号	氏 名	原田 剛佑
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	斎野 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。) Focal Adhesion Kinase Promotes the Progression of Aortic Aneurysm by Modulating Macrophage Behavior (大動脈瘤進展におけるマクロファージの機能制御を介した Focal Adhesion Kinase の役割)			
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。) Focal Adhesion Kinase Promotes the Progression of Aortic Aneurysm by Modulating Macrophage Behavior (大動脈瘤進展におけるマクロファージの機能制御を介した Focal Adhesion Kinase の役割) 掲載雑誌名 Arteriosclerosis, thrombosis, and Vascular Biology 第 37 巻 第 1 号 P.156 ~ 165 (2017 年 1 月 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">掲載</span> ・掲載予定)			
(論文審査の要旨) 【目的】腹部大動脈瘤 (AAA) は慢性炎症と細胞外マトリクスの破壊を特徴とする致死的な血管疾患である。マクロファージを介した AAA の進展における分子機序の多くは明らかにされていない。 【方法・結果】我々は AAA 組織に集積したマクロファージにおいて focal adhesion kinase (FAK) の発現と活性が増強されていることを示した。培養マクロファージを用いた実験では、FAK が tumor necrosis factor- $\alpha$ で誘導されるマトリクス分解酵素とケモカインの分泌を促進していた。さらに、FAK はマクロファージの走化性も促進していた。化学的刺激で誘導した AAA モデルマウスを用いた実験では、FAK 阻害剤を投与するとマクロファージの局所浸潤が抑えられ、AAA の形成と進展が著しく抑制された。 【結論】FAK は慢性的な AAA 進展の根幹となるマクロファージの機能制御に重要な役割を果たしている。この研究での成果により AAA の進展への理解が深まり、FAK が新たな治療標的となると考える。  本研究は FAK が AAA 進展におけるマクロファージの機能制御に重要な役割を果たしており、FAK を薬物的に阻害するとマウス AAA の進展が阻止されることを明らかにした。また、FAK 阻害治療が AAA の治療において新たな治療法となることを見出した。よって、学位論文として価値のあるものと認められた。			

備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。