

論文審査の結果の要旨

氏名：傳 田 侑 也

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：大動脈解離における中膜変性の分子病理学的検討

審査委員：（主 査） 教授 日 臺 智 明

（副 査） 教授 奥 村 恭 男 教授 天 野 康 雄

教授 奥 田 貴 久

大動脈解離（AD）は、致死率の高い予後不良の疾患である。AD の発症には、血管平滑筋細胞と細胞外マトリックスの変化によって起こる中膜変性が関与していると考えられている。本研究の目的は、手術検体と AD モデル動物を用いて、AD 発症における中膜変性の機序を明らかにすることである。

日本大学板橋病院における遺伝性結合組織病のない急性上行大動脈解離に対して行われた手術で摘出された上行大動脈の一部を研究に用いた。非 AD 群としては、大動脈疾患のない症例の剖検症例から採取された標本を用いた。免疫染色では、AD 群で高分化血管平滑筋マーカーの発現が低下し、脱分化血管平滑筋マーカーが増加していた。また、AD 群でエラスチンの減少と MMP-2 活性の増加が観察された。さらに、RT-qPCR による filamin A の mRNA の減少と、Western blotting による filamin A の断片化が認められた。

AD モデルはラットに BAPN (β -aminopropionitrile)あるいは、BAPN+AngII (angiotensin II)を投与することにより作成し、大動脈を取り出して、OCT (光干渉断層撮影装置)、免疫染色、Western blotting、RT-PCR を用いて分析した。BAPN 群では 11 頭中 1 頭だけが AD を発症したが、BAPN+AngII 群では 7 頭全てで AD を発症した。BAPN+AngII 群では、*Myh11* 遺伝子と *flna* 遺伝子の発現減少、免疫染色での filamin A の染色性の低下を認めた。

本研究により、AD の発症に、血管平滑筋の分化状態の変化や、filamin A タンパクの断片化や発現量の変化の関与が示唆された。本研究では、OCT を用いた病変部の解析や、通常マウスで作成される AD モデルをよりヒトに近い解剖学的特徴を持つラットで作成するなどの工夫をこらして AD 発症の機序にアプローチしており、新規性も備えている。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 6 年 2 月 28 日