

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	金子 英 弘
論文審査担当者 主 査 内科学 福 田 恵 一				
病理学 坂 元 亨 宇		内科学 伊 藤 裕		
微生物学・免疫学 吉 村 昭 彦				
学力確認担当者：			審査委員長：坂元 亨宇	
試問日：平成25年 9月17日				
<p>(論 文 審 査 の 要 旨)</p> <p>論文題名：Role of vascular endothelial growth factor-A in development of abdominal aortic aneurysm (腹部大動脈瘤発生における血管内皮細胞増殖因子の役割)</p> <p>本研究では、ヒト腹部大動脈瘤 (AAA) 手術検体及びマウスAAAモデルを用いてAAA発生における血管内皮細胞増殖因子 (VEGF-A) の役割について検討した。ヒトAAA検体の血管壁では、正常血管壁に比し細胞外マトリクスの構造破壊、マクロファージの浸潤、血管外膜側の微小血管新生亢進と共に、VEGF-Aの発現も亢進していた。CaCl₂塗布により作製されたマウスAAAモデルの血管壁においても、ヒトAAAと共通した組織学的特徴と共にVEGF-Aの発現亢進が確認された。同モデルにVEGF-A阻害薬を投与することで、AAAの発生が抑制された。以上の結果より、VEGF-AはAAA発生において重要な役割を担うこと、そして本症に対する新たな治療標的の可能性を持つことが示唆された。</p> <p>審査ではまず、本研究の新規性について質問された。これに対して、血管新生に着目したAAAに関する基礎研究は限られていること、今回の研究では、強力な血管新生促進因子であり慢性炎症にも関与するVEGF-AがAAA組織で高発現し、マウスAAAモデルにVEGF-A阻害薬を投与することで血管新生・慢性炎症の抑制と共にAAAの発生も抑制されることが示され、VEGF-Aが果たすAAAの病態における役割、治療標的としての可能性を示唆した点で新規性があると回答された。次に、CaCl₂塗布AAAモデルについて質問された。本モデルはCaCl₂塗布による急性化学損傷に引き続き、血管壁でマクロファージ浸潤を主体とする慢性炎症が惹起され、4-6週間でAAA形成に至るモデルであると回答された。慢性炎症が遷延するメカニズムは不明な点も残るが、血管壁に沈着したCa結晶が炎症を惹起すると考えられていると回答された。また、AAAにおいてVEGF-Aが上昇する機序について質問された。先行研究から慢性炎症に伴いVEGF-A 遺伝子の発現には、その上流に作用するHIFの発現が亢進することが報告されているが、本研究モデルでもHIFの発現が亢進していることが示されており、HIFを介した経路がVEGFを活性化している可能性が示唆された。HIF以外の経路については、更なる検討が必要であると回答された。最後に、AAAで臨床的に問題になるのは大動脈瘤破裂であるが、VEGF-Aを標的とした治療によってAAAの破裂も抑制する可能性はあるかと質問された。これに対しては、本研究モデルでは長期的にAAA破裂に至る例は少なく、VEGF-A標的治療で瘤破裂予防が期待出来るかは、本研究のみでは結論出来ず、その他のマウスAAAモデルを用いた検討が必要であると回答された。</p> <p>以上のように、本研究にはさらに検討されるべき課題は残されているものの、AAAにおけるVEGF-Aの役割をヒトAAA検体及びマウスAAAモデルを用いて示し、VEGF-Aの治療標的としての可能性を示唆した点で有意義であり学位論文に資すると評価された。</p>				