

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2958 号	氏名	平方 佐季
審査担当者	主査	上野高史 (印)	
	副主査	中村 桂一郎 (印)	
	副主査	甲斐久史 (印)	
主論文題目： Genetic Deletion of Socs3 in Smooth Muscle Cells Ameliorates Aortic Dissection in Mice (平滑筋細胞における Socs3 の遺伝的欠失はマウスの大動脈解離の進展を軽減する)			

審査結果の要旨 (意見)

本論文は、大動脈解離病態における平滑筋 Stat3 の役割を解明する研究を通して、炎症が保護的な役割も担っているということについて述べた興味深い研究である。著者は主査、副査からの基礎的な知識を問う質問から、本研究に関する clinical implication も的確に回答した。以上より、本論文ならびに著者は、久留米大学の博士号にふさわしいものであると判断した。

論文要旨

大動脈解離は大動脈壁の内膜中膜複合組織の中断と中膜層の破断によって生じ、進行性の組織破壊により重篤な組織虚血、心タンポナーデ、大動脈弁機能不全、大動脈破裂を引き起こす致命的疾患である。近年大動脈解離病態における JAK/STAT 経路を含む炎症応答の重要性が明らかになったが、大動脈解離における進行性の組織破壊に関与しているかは十分明らかにされていない。本研究は、平滑筋細胞における JAK/STAT 経路の役割に着目し、炎症応答が大動脈解離の進展や病態に関連する組織破壊にどのように関与しているかを解明することを目的とした。ヒト大動脈解離組織の免疫組織化学染色により、中膜の平滑筋細胞における STAT3 の活性化が示された。βアミノプロピオニトリルとアンギオテンシン II 投与により解離を発症するマウス大動脈解離モデルでも平滑筋細胞で STAT3 が活性化していた。JAK/STAT 経路の抑制因子である SOCS3 遺伝子を平滑筋特異的にノックアウトし、JAK/STAT 系の感受性を高めたマウス smSocs3-KO マウスでは、野生型と比較して発症する大動脈解離がより軽症であった。smSocs3-KO マウスの大動脈では、発症前の炎症応答の軽度の活性化、線維芽細胞の増加、膠原線維の蓄積、大動脈壁強度の増強が認められ、解離抵抗性は大動脈壁の強化によるものと考えた。急性期の炎症応答は、大動脈解離において組織破壊を促進するとされているが、平滑筋細胞における炎症応答は、大動脈破壊を抑制し大動脈を保護することが示唆された。