

## 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	乙 第 2997 号	氏名	堀 真貴子
審 査 担 当 者	主 査	甲斐 久史	(印)
	副主査	田山 栄基	(印)
	副主査	田原 宜広	(印)
主論文題目： Therapeutic Effect of Rapamycin on Aortic Dissection in Mice (和訳 マウス大動脈解離におけるラパマイシンの治療効果)			

### 審査結果の要旨（意見）

申請者は、自信の所属する研究室によって積み上げられた知見を踏まえた実験仮説を、適切な実験デザイン・解析方法及び手技をもって検討しており、得られた結果の解釈・考察のいずれも妥当である。本研究で得られた結果は、大動脈解離という循環器内科学における重大な臨床的課題を踏まえた基礎研究であり、大動脈解離の分子機序および新たな治療ターゲットの解明に大きく貢献するものである。以上より、本論文は、学位論文にふさわしいものと考えられる。

### 論文要旨

大動脈解離は発症機序が不明であることから予防法や積極的な内科的治療法がなく、人命を脅かす疾患の一つである。マウス大動脈障害モデルにおいて mTOR 阻害薬であるラパマイシンによる抑制効果が報告されている一方、作用機序については明らかになっていない。

BAPN とアンジオテンシン II を 14 日間投与することにより作成したマウス解離モデルに対して、モデル作成開始日もしくは 7 日目から観察終了日までラパマイシンの投与を行ったところ、ラパマイシンは解離発症、解離進展のいずれに対しても抑制効果があることが明らかになった。一方、成長因子シグナル阻害薬であるゲフェチニブは、ラパマイシンと同様に細胞周期応答を抑制するにも関わらず、解離に対する抑制効果は示さなかった。解離関連遺伝子を用いた遺伝子発現ネットワークにおいて、ラパマイシンは細胞周期関連遺伝子を抑制、平滑筋成長関連遺伝子を促進したが、炎症関連遺伝子には大きな影響をもたらさなかった。さらにラパマイシンは Akt1、Akt2、Stat3 の活性化を促進し、大動脈平滑筋細胞の形質変換にも関わるということが明らかになった。これらの発見から、ラパマイシンの大動脈解離に対する治療効果の可能性と、解離病態における mTOR 経路の重要性が示された。