




審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	乙 第 2922 号	氏名	古 庄 文
審 査 担 当 者	主 査	上 野 高 史	(印) 
	副主査	甲 斐 久 史	(印) 
	副主査	大 島 孝 一	(印) 
主論文題目： Involvement of B cells, immunoglobulins, and Syk in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm (腹部大動脈瘤における B 細胞、免疫グロブリン、脾臓チロシンキナーゼ Syk の役割)			

審査結果の要旨 (意見)

大動脈瘤発症に B-cell という新しい着目と機序の解明に貢献する興味ある研究であり、博士論文にふさわしいものと考えます。
 集団会における質疑応答においても適切に答えました。

論文要旨

腹部大動脈瘤 (AAA) は高齢者に多く、無症候性に大動脈壁の脆弱化が進行し、破裂による突然死をきたす疾患であるが、治療法は外科的介入に限られている。AAA 組織には多量の B 細胞および免疫グロブリン (Ig) が存在するが、病態における機能には不明な点が多く治療標的も同定されていない。

本研究では、マウスモデルとヒト組織を用いて AAA における B 細胞と Ig の関与を検討した。マウス AAA 組織では、B 細胞浸潤と Ig 沈着を認めた。また、B 細胞および Ig の機能に重要な分子 Syk が B 細胞とマクロファージで活性化していた。B 細胞欠損マウスでは野生型マウスに比べ Syk 活性とマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 9 発現が低下し AAA 形成が抑制されていたが、この抑制は Ig 投与で消失した。ヒト AAA 組織培養において Ig 投与は IL-6 および MMP9 分泌を促進した。Syk 阻害薬 fostamatinib は、マウスにおいて瘤壁の炎症応答および Ig 沈着を抑制し AAA 形成を抑制した。

これらの結果より、B 細胞は Ig および Syk 依存性に AAA 病態を増悪させると考えられた。この病態において Syk は治療標的分子になり得ると考えられた。