

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1164 号	氏 名	嘉 嶋 勇 一 郎
論文審査担当者	主 査 菅野 祐幸 副 査 天野 純・瀧 伸介		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>ヒアルロン酸 (hyaluronan: HA) は、ヒアルロン酸合成酵素 (hyaluronan synthase: HAS) により合成されるグリコサミノグリカンの一種であるが、ヒト動脈硬化性病変における内膜肥厚部位に過剰発現が見られ、動脈硬化進展の機序に深く関与することが示唆されている。そこで嘉嶋は HAS2 conditional transgenic mice を作成し、新生内膜肥厚部位の主要細胞成分である血管平滑筋細胞 (vascular smooth muscle cells: VSMC) 由来のヒアルロン酸が血管傷害後の新生内膜肥厚に関わる機序を検討した。</p> <p>その結果以下の成績を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1) ヒト新生内膜肥厚部位と同様に、マウス血管傷害後の新生内膜肥厚部位にも HA の過剰発現が見られ、HA 特異的合成阻害剤 (4-methylumbelliferone) の経口摂取により新生内膜肥厚形成が著明に抑制された。2) マウス大動脈より採取した VSMC を用いた実験にて、HA は VSMC の CD44-ERK1/2 pathway 活性化させることにより増殖能を、CD44-RhoA pathway 活性化させることにより遊走能を高めた。また、HA は CD44 を介して VSMC の炎症性サイトカインおよび酸化ストレス産生能を高めた。3) 血管傷害部位の VSMC では、HAS1, 2, 3 の isoform のなかで HAS2 がもっとも活性化されていた。4) Cre-lox conditional transgenic strategy により作成した VSMC 特異的 HAS2 過剰産生モデルマウス (cHAS2/CreSM22α mice) において、血管傷害後の新生内膜肥厚は著明に増強された。5) cHAS2/CreSM22α mice 大動脈より採取した VSMC は、増殖能、遊走能、炎症性サイトカインおよび酸化ストレス産生能が高かった。 <p>以上により、VSMC 由来の HA は、血管傷害後の新生内膜肥厚形成に関与し、動脈硬化治療の標的となりえる可能性が示された。本研究は臨床に直結した新規性の高い基礎研究であり、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			