

## 論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

鈴木 寛俊

主論文の題目  
および  
掲載誌・審査委員

題目 Aberrant Glycosylation of Lumican in Aortic Valve Stenosis Revealed by a Proteomic Analysis. (プロテオミクス解析で見出された大動脈弁狭窄症におけるルミカンの糖鎖異常)

掲載誌 International Heart Journal 2016 (in-press)

主査 明石 嘉浩

副査 鈴木 登

副査 遊道 和雄

### [論文の要旨・価値]

目的と方法：大動脈弁狭窄症（Aortic Stenosis: AS）における大動脈弁変性の原因や病態形成は不明な点が多い。本研究では AS 患者の大動脈弁から石灰化や肥厚の強い部分と健常に近い部分とを別々に採取し、発現タンパク質について比較検討を行った。7 名の AS 患者に対して弁置換術施行時に採取された大動脈弁を用い、石灰化と肥厚の強い領域（AS-C）と健常な領域（AS-N）からタンパク質を抽出し、2次元電気泳動で展開してからタンパク質を同定した。計 670 個のタンパク質スポットのうち、57 個の強度が有意に異なり、AS-C と AS-N で  $\pm 1.5$  倍以上差のあるタンパク質スポット 28 個のうち、17 個のタンパク質が同定された。中でも石灰化と関連が深く、ケラタン硫酸を豊富に含むプロテオグリカンであるルミカンについて、ウェスタンブロットを用いて解析した。

結果：ルミカンは 4 種類の分子量を呈し、分子量の多い 80kDa (0.36 vs. 0.74,  $p=0.014$ ) と 75kDa (0.21 vs. 0.45,  $p=0.008$ ) のルミカンは AS-C 領域において有意に減少していたが、分子量の小さい 65kDa (1.27 vs. 1.89,  $p=0.067$ ) と 53kDa (0.64 vs. 0.78,  $p>0.2$ ) のルミカンでは 2 つの領域間で差を認めなかった。脱糖鎖処理をすることで約 40kDa のルミカンのみが出現し、前述の 4 種類の分子量を呈するルミカンは付加糖鎖の違いによるものと考えられた。

結論：AS 患者における肥厚石灰化の強い弁組織において、ケラタン硫酸が多いルミカンが減少し、炎症と石灰化が促進に関与している可能性が示された。

価値：ルミカンは炎症部分でのマクロファージや炎症細胞集積に関与する他、ルミカンからケラタン硫酸を除去するとマクロファージの浸潤が促進されることが知られている。また、分子量の大きいルミカンの減少は MMP-9 産生を増加させることが知られており、今回の研究結果からは、分子量の多いルミカンの減少が AS 患者の大動脈弁石灰化を促進している可能性を示しており、本研究が臨床に直結した価値の高い基礎研究であると判断された。

### [審査概要]

審査は平成 28 年 1 月 7 日に主査・副査 2 名および宮入指導教授、加藤医学部長の他、数名の陪席のもとで行われた。PC を用いた 20 分間の口頭発表は大変わかり易くまとめられていた。引き続き約 30 分間の質疑応答が行われ、今回の実験の必要性、切除標本における石灰化領域の定義、実験に用いたバッファーについて、ルミカンを脱糖鎖処理された場所、マクロファージの走化性やケラタン硫酸減少部位での MMP-9 について、大動脈弁狭窄症における血行動態、実験データの解釈とそこから考えられる臨床的意義、に至るまで多岐にわたったが、申請者はいずれの質問にも的確に回答し、今後の研究意欲も示した。

## 最終試験結果の要旨

### [研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

研究発表と質疑応答から、申請者は当該研究領域に関する専門的知識を有し、十分な研究能力と発表能力があると判断した。更に語学力については当該論文の引用文献の抄録をその場で和訳させ、十分な英語読解力を有すると判断した。申請者の研究に対する真摯な態度、研究能力、知識、語学力、人柄等総合的に判断した結果、いずれも優れており、学位授与に十分値すると判断された。