

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

古川 浩

主論文の題目

および

掲載誌・審査委員

題目 Characterization of Small Leucine-Rich Proteoglycans in Aortic Valves of Patients with Aortic Valve Stenosis

（大動脈弁狭窄症患者の大動脈弁組織におけるスモールロイシンリッチプロテオグリカンの特徴）

掲載誌 Integrative Molecular Medicine 2016;3:796-801

主査 高木 正之

副査 明石 嘉浩

副査 遊道 和雄

[論文の要旨・価値]

加齢変性性大動脈弁狭窄症 (degenerated aortic valve stenosis, AS) は大動脈弁の肥厚硬化から石灰化に至り、大動脈弁口狭小化を来す疾患である。プロテオーム解析によりプロテオグリカンの一種である Proline/arginine-rich end leucine-rich repeat protein (PRELP)、デコリン、バイグリカンについて、AS 弁の肥厚石灰化の強い部分 (AS-C) と健常部分 (AS-N) での差異を検討した。

方法・対象：AS の大動脈弁置換術時に採取された大動脈弁組織を AS-C と AS-N に分離し、タンパク質を抽出した (n=8)。抽出タンパク質の一部は脱糖鎖酵素 PNGase を用いて N 型糖鎖修飾を除去した。それぞれの抽出タンパク質を一次元または二次元電気泳動で分離し、ウェスタンブロット法により、PRELP、デコリン、およびバイグリカンの各分子を検出し、分析を行った。

結果：PRELP の総量は AS-C で有意に少なかった。PRELP を分子量に合わせて三等分し比較したところ、中分子量域と低分子量域では AS-C での有意な減少が見られた。PNGase による糖鎖修飾の分析により、AS-C では N 型糖鎖修飾の少ない PRELP が減少していると判断された。デコリンの総量は AS-C で有意に少なかった。PNGase による糖鎖修飾の分析により、AS-C で減少していたデコリンは、O 型糖鎖（グリコサミノグリカン鎖）の付加した高分子量デコリンと考えられた。バイグリカンの総量に有意差はなかったが、総バイグリカン量における高分子量バイグリカンの割合は AS-C で有意に減少していた。

考察：補体を抑制する PRELP の減少は AS 弁での炎症の促進因子になっている可能性がある。MMP-9 分泌の抑制作用があるデコリンの減少は弁石灰化の促進因子になっている可能性がある。低分子量のバイグリカンの増加が、石灰化を促進している可能性が考えられる。

結論：AS-C と AS-N のプロテオグリカンの総量や糖鎖修飾が異なっていることが示された。これらの変化が局所の炎症や石灰化に影響を与え、AS 進行を助長している可能性があることを示した価値のある論文である。

[審査概要] 審査は主査、副査および数名の陪席者のもとにおこなわれた。申請者による 20 分のプレゼンテーションはわかりやすく要点をよくまとめていた。約 30 分の質疑応答で、若い症例の原因、検体の脂質集積の有無、SLRP 研究の経緯について、AS-C/AS-N の分け方と採取方法、石灰化部位の局在性、MMP9 の石灰化への作用機序、PRELP の AS-C と AS-N の差の症例による違い、スタチン投与と AS の関係等が議論され、ほぼ適切な解答ができた。また、今後の研究の方向性についても述べていた。

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] 研究内容の発表と質疑応答を通して、申請者は専門的知識について問題がないと判断した。また、英語読解力は英文文献の一部を指定し、その場での和訳により十分な読解力があると判断した。発表態度は真摯であり、今後にかかる研究意欲もあり、学位授与に十分に値すると評価した。