

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲	第 号	氏 名	小山 彰平
審 査 委 員		主 査 氏 名	武谷 玄
		副 査 氏 名	池田 正浩
		副 査 氏 名	菱川 善隆
[論文題名]			
Intracellular glutamine level determines vascular smooth muscle cell-derived thrombogenicity (細胞内グルタミン濃度は血管平滑筋細胞の血栓性を規定する) Atherosclerosis, 328, 62-73, 2021, DOI 10.1016 /j.atherosclerosis.2021.05.012			
[要 旨]			
<p>虚血性心疾患に対して行われる経皮的冠動脈形成術において、現在最も使用されているステントの一つであるエベロリムス溶出ステント(EES)はステント血栓症の発生率が低いことが報告されているが、その機序は明確ではない。本研究では、エベロリムスによる血管壁細胞の代謝や血栓性への影響を明らかにすることを目的とした。家兎腸骨動脈ステント留置モデルを用いて組織学的に検討すると、EES留置血管では対照群と比較して新生内膜形成および平滑筋細胞の増殖が抑制されていた。免疫組織化学的解析ではEES留置血管において血液凝固の開始因子である組織因子の発現が有意に低下していた。包括的代謝解析では、EES留置血管においてグルタミンを始めとしたアミノ酸代謝産物が増加していた。培養ヒト冠動脈平滑筋細胞に対するエベロリムス投与でも、細胞内グルタミン濃度が増加、組織因子発現は抑制され、培養細胞による血漿凝固活性が低下していた。次に、培養ヒト冠動脈平滑筋細胞にグルタミンを投与したところ、エベロリムス投与時と同様に、細胞内グルタミン濃度は増加、組織因子の発現が抑制され、血漿凝固活性が低下した。また、グルタミン投与によりmTOR経路活性化の指標であるS6リボソームタンパク質のリン酸化が増加し、平滑筋細胞数も増加した一方で、グルタミンは全血凝固には影響しなかった。以上より、細胞内グルタミン濃度は、mTOR経路の活性に関わらず、血管平滑筋細胞に関連する血栓性を規定すると考えられた。エベロリムスによるステント血栓症の低下には、血管内膜平滑筋細胞における細胞内グルタミン濃度増加に起因する血液凝固活性低下が関与することが示唆された。</p> <p>本論文は学位論文に値すると判断した。</p>			

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第 号	氏 名	小山 彰平
審 査 委 員	主 査 氏 名	武 各 立	
	副 査 氏 名	池 田 正 浩	
	副 査 氏 名	菱 川 善 隆	
[要 旨]			
学位申請論文の内容およびその関連領域について口頭で試問した結果、 学位を授与するに値する学力を有するものと認めた。			