

| | |
|----------|---|
| 氏名(生年月日) | 稲 井 慶 |
| 本 籍 | |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与の番号 | 乙第 2559 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 21 年 3 月 27 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者) |
| 学位論文題目 | BMP-2 induces cell migration and periostin expression during atrioventricular valvulogenesis (BMP-2 は心臓房室弁形成の過程で, 細胞遊走と periostin の発現を誘導する) |
| 主論文公表誌 | Developmental Biology 第 315 巻 383-396 頁 2008 年 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 萩原 誠久 (副査) 教授 江崎 太一, 新田 孝作 |

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

心内膜床は心臓房室弁の形成に重要な役割を果たす。心内膜床の初期の形成に上皮から間葉細胞への変換(EMT)が起こり, その経過に bone morphogenetic protein(BMP)-2 が重要な役割を果たすことがわかっている。EMT 後に間葉細胞の増殖と遊走および細胞外基質蛋白の増加が起こり, 弁は成熟していく。その過程における BMP-2 の役割は未だに明らかでない。本研究は, BMP-2 が間葉細胞の増殖, 遊走に与える影響と弁成熟に重要な細胞外基質蛋白である periostin の発現に対する影響を検討することを目的とした。

〔対象および方法〕

Stage24 の鶏胎仔の心内膜床の間葉細胞をコラーゲンゲル上で培養し, 細胞遊走の定量的観察を行った。BrDU 法を用いて, 培養した細胞の増殖率を評価した。同様の培養系で, 弁成熟に重要な細胞外基質蛋白である periostin の発現を免疫染色法と RT-PCR を用いて検討した。これらの培養系に BMP-2 およびその阻害薬 Noggin を加えて培養し, BMP-2 の効果を評価した。また, BMP シグナルを活性化する constitutively active-BMP receptor-1B を encode した RCAS ウィルスと dominant negative-BMP receptor-1B を encode した RCAS ウィルスをそれぞれ細胞に感染させて培養し, BMP シグナルの効果を検討した。

〔結果〕

培養細胞に BMP-2 を加えると BMP シグナルマーカーである Smad 1/5/8 の発現の増加が確認された。この系において心内膜床間葉細胞のコラーゲンゲル内への遊走が強化されるとともに periostin 発現の増加が mRNA および蛋白質レベルの双方で認められた。BMP-2 antagonist である Noggin はこれらの現象を阻害した。BMP-2 と Noggin は細胞増殖に対しては影響を与えなかった。さらに, constitutively active-BMP receptor-1B を encode した RCAS ウィルスは periostin の発現を増強させ, dominant negative-BMP receptor-1B ウィルスは periostin の発現を抑制した。

〔考察〕

EMT 後の弁成熟の過程では, 間葉細胞の増殖と遊走および細胞外基質蛋白の増加が重要なステップであり, 今回の結果は, BMP-2 が EMT 後の心臓房室弁形成にも重要な役割を担っていることを示唆している。

〔結論〕

BMP-2 は, 心臓房室弁形成の過程で, 弁の形態形成および成熟に重要な現象である間葉細胞の遊走と periostin の発現を誘導することが確認された。

論文審査の要旨

本研究の目的は、bone morphogenetic protein (BMP-2) の心臓房室弁形成過程における役割および機序を検討することである。鶏胎仔の心内膜床の間葉細胞をコラーゲンゲル上で BMP-2 およびその阻害薬 Noggin を加えて培養し、細胞遊走の定量的観察を行った。また、弁成熟に重要な細胞外基質蛋白である periostin の発現を免疫染色法と RT-PCR を用いて検討した。

結果、培養細胞に BMP-2 を加えると、心内膜床間葉細胞のコラーゲンゲル内への遊走が増加すると共に periostin 発現量も増加した。また、Noggin はこれらの現象を阻害した。したがって、弁形成の過程では、間葉細胞の遊走および細胞外基質蛋白の増加が重要であり、BMP-2 が心臓房室弁形成に重要な役割を担っていることが示唆された。

73

| | |
|----------|---|
| 氏名(生年月日) | カワ マ タ アキ コ 川 真 田 明 子 |
| 本 籍 | |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与の番号 | 乙第 2560 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 21 年 3 月 27 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者) |
| 学位論文題目 | Bone mineral density before and after surgical cure of cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma: prospective study (副腎腺腫によるクッシング症候群における術前・術後の骨密度についての前向き研究) |
| 主論文公表誌 | World Journal of Surgery 第 32 卷 第 5 号 890-896 頁 2008 年 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 亀岡 信悟 (副査) 教授 高野加寿恵, 山口 直人 |

論文内容の要旨

〔目的〕

骨粗鬆症はクッシング症候群の重大な合併症のひとつである。グルココルチコイド過剰状態は、様々なメカニズムで続発性骨粗鬆症を引き起こすが、これらの状態はグルココルチコイド過剰に対する効果的な治療によって改善するものと考えられる。実際に、クッシング症候群において治療後に骨密度の改善が見られた報告が散見される。しかし、これまでの報告はすべて下垂体腺腫によるクッシング症候群が主な対象であった。本研究の目的は、副腎腺腫によるクッシング症候群に対する手術治療の効果を評価することである。

〔対象および方法〕

2002 年 7 月～2006 年 4 月までに当科で副腎腺腫によるクッシング症候群の診断で腹腔鏡下副腎摘除術を施行した全 28 例を対象とし、二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA) にて腰椎と大腿骨頸部の骨密度を測定した。骨密度は術前に測定し、術前に骨密度の低下の見られた 17 例については術後 3, 6, 12, 18, 24 ヶ月の測定を行った。

〔結果〕

対象 28 例で、64% に骨粗鬆症を認めた。術前の骨密度は、大腿骨頸部と比べて腰椎で有意に低下していた(骨密度スコア平均±SD: -3.53 ± 0.75 vs -1.54 ± 0.22 , $p=0.003$)。また、腰椎骨密度は術前と比べて術後 3 ヶ月の時点ですでに有意に改善を認めた ($p=0.0004$)。そして、腰椎、大腿骨とも骨密度の改善は術後 24 ヶ月まで持続した。術後骨密度の変化率をみると、大腿骨頸部と比べて腰椎での変化率が有意に高く(平均値±SD: 36.7 ± 26.5)