

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 山口 和才

論 文 題 目

Indoxyl Sulfate-induced Vascular Calcification is mediated through Altered Notch Signaling Pathway in Vascular Smooth Muscle Cells

(インドキシル硫酸による血管石灰化への Notch シグナルの関与に関する検討)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

丸 山 彰 一 


名古屋大学教授

委員

碓 氷 章 考 

名古屋大学教授

委員

藤 成 克 弘 

名古屋大学教授

指導教授

室 原 豊 明 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、食塩感受性高血圧ラットモデルであるダール食塩感受性ラットを使用した。高血圧ラットにインドキシル硫酸 (IS) を負荷すると、大動脈中膜及び冠動脈周囲の石灰化、同部位での Notch1、Notch3、Hes1 の発現低下を認めた。また、石灰化マーカー、平滑筋マーカーの評価により、IS が大動脈において血管平滑筋細胞の骨芽細胞様への分化転換を誘導する事が示唆された。これらの機序を調べるために *In vitro* での検証を行った。ラット大動脈平滑筋細胞に IS を負荷すると、一過性に Notch シグナルの発現が亢進したが、長時間の負荷により発現が低下した。同細胞に IS を負荷すると濃度、時間依存的にアポトーシスが亢進し、これに伴いカルシウム沈着が増加した。Notch シグナルの阻害剤を加えても、同様の結果を示した。これらの結果から、IS は大動脈における Notch シグナル活性を抑制する事により骨分化及びアポトーシスを亢進し、血管石灰化を促進する事が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。





1. 大動脈の 3 層構造のうち、中膜は虚血に対する耐性が低い事が知られている。虚血により低酸素に曝されると低酸素誘導因子 (HIF) が亢進し、Notch シグナルが亢進する。一方、IS には HIF の阻害作用が報告されている。従って、HIF により Notch シグナルが一過性に亢進したが、その後 IS の作用で HIF が阻害され、中膜の Notch シグナルの発現が低下したと考えられる。
2. 今回 IS による Notch シグナルの抑制が血管石灰化を促進する事を示し、Notch シグナルの活性化が有用な治療ターゲットになりうる事を示した。スタチンが血管内皮における Notch シグナルを活性化する事が知られており、スタチンのような血管内皮の Notch シグナル活性化剤が IS による Notch シグナルの低下を抑制し、血管石灰化を抑制する可能性が考えられる。
3. IS は 90~98% がアルブミンと結合しているため、血液透析で除去されにくく除去率は約 30% である。IS は近位尿細管の基底側膜にあるトランスポーターにより血液から取り込まれ、尿細管腔に分泌されている。従って、透析で効率よく除去するために尿細管分泌機能の代用となる新たな透析技術の開発が必要と考えられる。

本研究は、IS による血管石灰化の機序に関して、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。



## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	山 口 和 才
試験担当者	主査 丸山 彰一  副査 <sub>1</sub> 碓氷 章彦  副査 <sub>2</sub> 藤田 克弘  指導教授 室原 豊明 			
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 大動脈の中膜でNotchシグナルの発現が低下した機序、および一過性にNotchシグナルが亢進し、その後低下した機序について</li> <li>2. インドキシル硫酸による石灰化を抑制する治療法について</li> <li>3. インドキシル硫酸の透析除去効率について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				