【 11 】

氏　　名	新居田（にいだ）　登三治（とみはる）
学 位 の 種 類	博　士（医学）
学 位 記 番 号	第 ４ ５ ４ 号
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成２６年２月１３日
論　文　題　目	血管傷害後の新生内膜肥厚における IκBNS の役割
審査担当専門委員	（主査）東 京 大 学 教 授　飯 野 正 光
	杏 林 大 学 教 授　吉 野 秀 朗
	大学評価・学位授与機構 教 授　中 原 一 彦

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では，血管傷害後の新生内膜肥厚に関するシグナル伝達を解析して，新たな知見を得ている。

血管傷害は NFκB 活性化を介して新生内膜肥厚を起こすことが知られている。一方，NFκB 活性化に続くインターロイキン 6（IL-6）転写が IκBNS によって抑制されることがマクロファージにおいて知られていたが，血管における機能は明らかでなかった。そこで，IκBNS 欠損マウスを用いて，このシグナル系が新生内膜肥厚にどのように関与するかを解析した。その結果，IκBNS 欠損マウスでは，血管障害後，平滑筋細胞の増殖と新生内膜肥厚が有意に促進されるとともに，TLR4 と IL-6（NFκB のそれぞれ上流と下流の分子）の発現が亢進することが明らかになった。また，野生型マウスでは，血管障害により IκBNS の発現が増加することも明らかになった。以上の結果から，IκBNS は，血管障害後の TLR4 の活性化に伴う IL-6 発現を制御するとともに，新生内膜肥厚を抑制していると考えられた。

次に，IL-6 が実際に新生内膜肥厚に関与しているかどうかを検証するため，抗 IL-6 抗体を用いた解析を進めた。*In vitro* 実験により，抗 IL-6 抗体は，平滑筋細胞の増殖には影響しなかったが，細胞の遊走を抑制した。また，血管障害後，抗 IL-6 抗体は代表的な IL-6 の下流の分子である STAT3 のリン酸化を抑制し，新生内膜肥厚を抑制した。この結果から，IL-6 が新生内膜肥厚に関与する重要な分子であることが確認された。

以上の結果を総合して，IκBNS は血管障害後の TLR4 活性化と IL-6 発現を制御し，新生内膜肥厚を抑制していると結論された。従来，IκBNS の機能はマクロファージにおいて解析が進められて来たが，本研究により血管障害後の血管平滑筋増殖にも関与し

新生内膜肥厚を制御していることが明らかになった。これは，循環器疾患の病態解明と新規治療法の開発につながる基礎的な研究成果として評価することができる。よって，本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。