

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1134 号	氏 名	福家 愛
論文審査担当者	主 査 佐々木 克典 副 査 杠 俊介・柴 祐司		

(論文審査の結果の要旨)

末梢動脈疾患 (Peripheral arterial disease; PAD) は近年増加しているが、重症下肢虚血 (Critical limb ischemia; CLI) は最も重篤な合併症で、その予後は不良である。現在 PAD の治療として、高血圧、糖尿病、高脂血症などの管理、抗血小板薬などの薬物治療、虚血肢に対するバイパス手術や血管内治療が行われている。CLI 後の組織修復の分子生物学的機序を解明することは PAD の進行を防ぐために必須である。Y-box binding protein-1 (YB-1) は、様々な環境ストレスに応答して様々な遺伝子の発現を調節している。今回マウス虚血肢モデルを用い、YB-1 が虚血性傷害からの修復過程に関与しているかを解析した。

6-7w の BALB/c マウスの左後肢の大腿動脈、伏在動脈および膝窩動脈を結紮し、虚血肢モデルを作成 (虚血群) し、右後肢は皮膚切開のみをおき、対照群とした。両群とも 0 日目 (手術前)、手術後 1、2、7、10、14 日目に後肢を採取し、HE 染色で組織学的解析を行い、免疫組織染色で CD31、MyoD、YB-1、 α -smooth muscle actin (α SMA)、smooth muscle myosin heavy chain (SMemb) の発現を解析した。また RT-PCR 法で MyoD、YB-1、 α SMA の mRNA 発現を解析した。

その結果、福家は次の結論を得た。

- 1、対照群では 14 日目までに組織学的変化を認めなかったが、虚血群では手術後 1、2 日目に炎症性細胞の浸潤を認め、7 日目には正常筋組織の減少と脂肪変性を認めた。7 日目には筋管細胞の増加による筋再生が始まっており、その後再生筋の体積は徐々に増加した。
- 2、免疫組織染色では、虚血群は 7 日目以後に CD31 と MyoD の発現が増加し、微小血管と筋管細胞の増加を認めた。YB-1、 α SMA、SMemb は 7-10 日に一過性の発現上昇を認め、14 日目には減少した。また 10 日目の連続切片を用いた解析では、MyoD が発現する筋管細胞に YB-1、 α SMA、SMemb が共発現していた。
- 3、RT-PCR 法で、虚血群で YB-1 の mRNA 発現は虚血性傷害後に増加し、2 日目に最も高くなり、その後減少した。また MyoD と α SMA の mRNA 発現は 7 日目に最も高くなり、対照群に比べ有意に発現が増加していた。

これらの結果より、マウス後肢の虚血性傷害からの修復過程で、YB-1 が術後 2-10 日の虚血後早期に発現が上昇し、筋管細胞に発現していることから、筋芽細胞が筋管細胞、筋組織へと成熟する過程に YB-1 が関与している可能性が示唆された。また筋管細胞に平滑筋マーカーである α SMA、SMemb の発現を認めたことから、骨格筋内の筋芽細胞が、平滑筋細胞に分化する可能性が推測された。

以上に対し、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。