

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目 Increased Expression of Y-Box-Binding Protein-1 in Hind-Limb Muscles During Regeneration from Ischemic Injury in Mice (マウス後肢の虚血性傷害からの再生過程で筋肉内の Y-Box-Binding Protein-1 が増加する)	
(論文の内容の要旨) <p>【はじめに】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、その中でも最も重篤な合併症であり、その予後は不良である。現在 PAD の進行を防ぐために、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や、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が、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ことが知られている。今回、マウス虚血肢モデルを用い、YB-1 が虚血からの筋組織再生過程に関与しているかを解析した。</p> <p>【対象と方法】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。両群において、0 日目 (手術前) および手術後 1、2、7、10、14 日目に後肢を採取し、大腿二頭筋、内転筋、大腿直筋、および薄筋の HE 染色での病理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 法で組織内の MyoD、YB-1、α SMA の mRNA 発現を解析した。</p> <p>【結果】対照群では 14 日目までに組織学的な変化を認めなかったが、虚血群では手術後 1、2 日目に筋組織内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、その後再生された筋肉の体積は徐々に増加した。RT-PCR 法での解析では、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。免疫組織染色での解析で、虚血群では 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。</p> <p>【考察】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 YB-1 が発現していたことから、骨格筋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。</p> <p>【結論】マウス後肢の筋組織の虚血性傷害からの再生過程に、YB-1 が関与していると考えられた。</p>	