

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 田中 君枝

本研究は、3 種類の異なる血管傷害モデルを用いて、それぞれの病変への骨髄由来前駆細胞の関与に相違があるかどうかを検討したものである。骨髄由来前駆細胞は、動脈硬化病変に認められる血管平滑筋細胞の起源のひとつであると考えられているが、そのような現象は認められないとする論文も報告されており、見解が一致していない。本研究では、このような見解の相違が、それぞれの論文で異なった血管傷害モデルを用いているために生じる可能性があることを明示することを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 骨髄細胞移植により、組織細胞と骨髄由来細胞を区別できるようにしたマウスを用いて、1 匹のマウスの 3 カ所の血管に、3 種類の血管傷害を作成し、4 週間後の病変を、主に免疫組織学的手技により検討した。3 種類の傷害は、ヒトの冠動脈形成術後の変化をよく再現していると思われる、内皮細胞剥離や中膜拡張を認める強い傷害であるワイヤー傷害と、比較的緩徐な傷害であるカフ傷害、血流遮断による血管傷害を作成した。それぞれの血管傷害で、平滑筋細胞の marker である  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA)陽性細胞からなる新生内膜の形成を認めた。ワイヤー傷害では、多数の骨髄由来細胞を新生内膜と中膜に認めた。一方、カフ傷害や血流遮断による傷害では、ワイヤー傷害に比べ、病変に認めた骨髄由来細胞は少数であった。
2. 新生内膜に認めた骨髄細胞は、内皮細胞 marker(CD31、BS lectin など)や、 $\alpha$ -SMA を発現しており、内皮細胞や平滑筋細胞に分化しているものと考えられた。

3. 新生内膜に認められた骨髄由来前駆細胞の多くは  $\alpha$ -SMA を発現していたが、高分化型平滑筋細胞の marker である myosin は発現していなかった。
4. それぞれの血管傷害により引き起こされる血管壁の変化を検討したところ、ワイヤー傷害後の血管では、内皮細胞と中膜平滑筋が広範に apoptosis を起こしており、手術後急性期にほとんど消失していた。カフ傷害や血流遮断による傷害では、内皮細胞や中膜平滑筋細胞は保たれていた。この結果より、ワイヤー傷害は、血管壁の変化をもたらす強い傷害であるといえる。
5. ワイヤー傷害後の血管では、cytokine や chemokine の発現を認めたが、カフ傷害ではそれらの発現は外膜側にのみ認められ、血流遮断による傷害では、ほとんど発現を認めなかった。この結果より、骨髄由来前駆細胞の動員には、これらの因子が関与しているものと考えられた。
6. それぞれの傷害において、炎症細胞の集積を観察したところ、カフ傷害の外膜側に多数の炎症細胞集積を認めたが、ワイヤー傷害では、他の傷害と比べ、特に炎症細胞集積は著明ではなかった。したがって、炎症反応の強弱のみでは、骨髄由来前駆細胞の動員を説明できないと考えられた。

以上、本論文はマウスを用いた傷害血管モデルにおいて、モデルの違いにより、骨髄由来前駆細胞の新生内膜形成への関与に相違が生じ、ワイヤー傷害のような強い傷害で、骨髄由来前駆細胞が多数動員されることを明らかにした。骨髄由来前駆細胞の特徴や機能の解明は、今後の動脈硬化治療の発展に大きく貢献するものと考えられ、学位授与に値するものと考えられる。