

氏名	ジュウ ジョウ ケン タ ロウ 重 城 健太郎
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 499 号
学位授与の日付	平成 22 年 12 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	CXCR4 blockade augments bone marrow progenitor cell recruitment to the neovascu- lature and reduces mortality after myocardial infarction (CXCR4 アンタゴニストによる骨髓由来幹細胞動員を介した心筋梗塞後血管新生促進 について)
主論文公表誌	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 第 107 巻 第 24 号 11008-11013 頁 2010 年
論文審査委員	(主査) 教授 萩原 誠久 (副査) 教授 山崎 健二, 江崎 太一

論文内容の要旨

〔目的〕

重度の組織虚血刺激により発現する SDF-1 とそのレセプターである CXCR4 との結合は、骨髓幹細胞の末梢血中への動員に重要な役割を果たしていることが知られている。我々は、CXCR4 のアンタゴニストである AMD 3100 が、骨髓由来の血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell : EPC) の末梢血中への動員を介して梗塞後の心機能改善に寄与するか否かに関して検討した。

〔対象および方法〕

生後 8 週の野生型 (wild type : WT) マウスの左冠動脈を結紮することで心筋梗塞モデルを作製し、術直後に 5mg/kg の AMD3100 または同用量の生理食塩水を皮下投与して比較検討した。

FACS 解析により末梢血中 EPC 数を測定し、心エコー検査により心機能評価を行った。術後 28 日目に心筋を摘出して免疫組織染色を行った。また、心筋梗塞後の骨髓単核球を分離し、RT-PCR 法により MMP-9 の mRNA 発現量を測定した。さらに、MMP-9 のノックアウト (KO) マウスを用いて、同様に心筋梗塞を作製し、心機能評価を行った。

〔結果〕

FACS 解析の結果、末梢血中の EPC 数は AMD 治療群において心筋梗塞後 7 日で最高となり、対照群に比して有意に高値であった。心機能は AMD 治療群において有意に改善し、組織標本では心筋線維化の有意な減少と新生血管の有意な増加が認められた。また、傍虚血部位の骨髓由来 EPC 集積は AMD 治療群で有意に増加していた。心筋梗塞後の生存率は AMD 治療群で有意に高値であった。RT-PCR の結果、心筋梗塞後 7 日目で MMP-9 の mRNA 発現量が AMD 治療群の骨髓単核球において有意に増加していた。また、MMP-9 KO マウスにおいては AMD が骨髓 EPC の動員を促進せず、治療効果は消失した。

〔考察〕

AMD3100 は心筋梗塞後における EPC の末梢血動員を促進した。この効果は骨髓中 MMP-9 の発現増加を介しており、末梢血中に動員された EPC は傍虚血部位に集積して梗塞後の心機能保護に寄与する結果、生存率を改善させることが示唆された。

〔結論〕

CXCR4 のアンタゴニストである AMD3100 の単回皮下投与は梗塞後の心機能改善に寄与すると考えられた。

論文審査の要旨

組織虚血刺激により発現する SDF-1 とそのレセプターである CXCR4 との結合は、骨髄幹細胞の末梢血中への動員に重要な役割を果たしていることが知られている。本研究の目的は CXCR4 のアンタゴニストである AMD 3100 が、骨髄由来の血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell : EPC) の末梢血中への動員を介して梗塞後の心機能改善に関与するか否かを検討することである。マウス心筋梗塞モデルに対して、AMD3100 または同用量の生理食塩水を皮下投与して比較検討した。解析の結果、末梢血中の EPC 数は AMD 治療群において心筋梗塞後 7 日で最高となり、対照群に比して有意に高値であった。心機能は AMD 治療群において有意に改善し、組織標本では心筋線維化の有意な減少と新生血管の有意な増加が認められた。また、これらの反応は VEGF および MMP-9 を介することが確認された。したがって、AMD3100 は心筋梗塞後における EPC の末梢血動員を促進し、この効果は骨髄中 MMP-9 の発現増加を介しており、末梢血中に動員された EPC は傍虚血部位に集積して梗塞後の心機能保護に寄与する結果、生存率を改善させることが示唆された。

38

氏名	五味田 敬子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 500 号
学位授与の日付	平成 23 年 1 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	PSGL-1-expressing CD4 T cells induce endothelial cell apoptosis in perimenopausal women (更年期女性における PSGL-1 発現 CD4 T 細胞による血管内皮細胞アポトーシスの誘導)
主論文公表誌	Atherosclerosis 投稿中
論文審査委員	(主査) 教授 萩原 誠久 (副査) 教授 八木 淳二, 松井 英雄

論文内容の要旨

〔目的〕

更年期以降、女性は急速に動脈硬化が進展し、動脈硬化性疾患である急性冠症候群 (ACS) の罹患率が増加する。動脈硬化粥腫には多数の炎症細胞浸潤や血管組織での接着分子発現亢進が認められるが、更年期女性における動脈硬化進展機序、特に粥腫内浸潤 T 細胞の役割は明らかでない。我々は、更年期女性 T 細胞の接着分子発現および T 細胞による血管内皮細胞障害を調べ、T 細胞の動脈硬化進展への関与を検討した。

〔対象および方法〕

対象：月経が半年以上なく、閉経後 5 年以内の更年期女性 (PMW) 48 例および月経周期正常な女性 (NC) 54 例。

方法：①血漿エストロラジオール (E2) 濃度を ELISA 法で測定した。②CD4 T 細胞と DAPI 染色したヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) を 3 時間共培養し、HUVEC のアポトーシスを蛍光顕微鏡で解析した。③CD4 T 細胞上の接着分子である L-selectin (CD62L), P-selectin glycoprotein ligand-1 (CD162, PSGL-1), integrin β 2 (CD18), integrin α M (CD11b) を FACS で測定した。④ラミナーフロー (層流) 下で活性化 HUVEC への CD4 T 細胞の rolling と adhesion の強さを CD4 T 細胞と THP 細胞 (コントロール) の比で各々解析した。

〔結果〕

血漿 E2 レベルの低い PMW 群の CD4 T 細胞は血管内皮細胞アポトーシスを誘導し、アポトーシスの程度は血