

論文内容要旨

論文題目

Deficiency of the Long Pentraxin PTX3 Deteriorates Neointimal Hyperplasia After

Vascular Injury

(炎症性蛋白ペントラキシン3の欠損は血管傷害後の新生内膜形成を増悪させる)

責任講座： 内科学第一 講座

氏名： 石野光則

【内容要旨】(1,200字以内)

【背景】近年の治療の進歩にもかかわらず、虚血性心疾患は発展途上国・先進国いずれにおいても主要な死亡原因である。冠動脈インターベンション(PCI)は冠動脈疾患に対して広く適応されている治療法である。薬剤溶出性ステントにより PCI 後の再狭窄は大幅に減少したが、大規模臨床試験において PCI 後の再狭窄率は約 9%と未だに大きな問題である。PCI 後の再狭窄メカニズムを明らかにすることは、再狭窄を防ぐ新たな治療戦略を立てる上で重要である。新生内膜形成は血管傷害後の再狭窄発生における主要な段階である。新生内膜形成は炎症反応が重要な役割を果たしている。ペントラキシン3(PTX3)はペントラキシン・スーパーファミリーに属する急性期蛋白のひとつである。PTX3はC反応性蛋白(CRP)や血清アミロイドP成分(SAP)などのショート・ペントラキシンと類似するC末端側のペントラキシンドメインとN末端側ロングドメインを持ち、遺伝子構造、細胞起源、認識するリガンドが異なっている。PTX3はCRPと同様に動脈硬化に促進的に働くと考えられてきたが、最近では動脈硬化に抑制的に働くという論文が散見されており議論の余地がある。また、PTX3と新生内膜形成の関係については未だ明らかにされていない。そこで我々は2つの異なる血管傷害のモデルを用い新生内膜形成におけるPTX3の役割について検討した。

【方法と結果】10-12週齢オスのPTX3欠損マウスと野生型マウスにチューブカフによる血管周囲傷害とワイヤーによる血管内腔傷害を施行した。カフおよびワイヤーによる血管傷害から4週間後に傷害した大腿動脈の新生内膜と中膜面積を評価した。PTX3欠損マウスの新生内膜/中膜比は野生型マウスと比較して有意に高値であった(カフ傷害: 1.1 ± 0.3 vs. 0.6 ± 0.2 , $P < 0.05$, ワイヤー傷害: 2.1 ± 0.4 vs. 1.2 ± 0.2 , $P < 0.05$)。PTX3欠損マウスではいずれの傷害血管においても有意に腫瘍壊死因子(TNF α)、インターロイキン-1 β 、および単球走化性タンパク-1(MCP-1)の発現が上昇していた。Mac-3陽性マクロファージの浸潤は野生型マウスと比較してPTX3欠損マウスで有意に増加していた。さらに、*in vitro* でリコンビナントPTX3はTNF α によるラット血管平滑筋細胞の増殖と遊走を有意に抑制した。

【結論】PTX3は、マクロファージの浸潤および炎症性サイトカインの産生抑制、血管平滑筋細胞の増殖と遊走抑制により、血管傷害後の新生内膜形成を抑制する可能性が示唆された。

平成 23 年 1 月 7 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：石野光則

論文題目：Deficiency of the Long Pentraxin PTX3 Deteriorates Neointimal Hyperplasia After Vasacular Injury. (炎症性蛋白ペントラキシン3の欠損は血管傷害後の新生内膜形成を増悪させる)

審査委員：主審査委員

佐藤慎哉



副審査委員

本郷誠治



副審査委員

北中千史



審査終了日：平成 23 年 1 月 6 日

【論文審査結果要旨】

本研究は、冠動脈インターベンション (PCI) 後の再狭窄メカニズムの解明を目的としたもので、血管傷害後の新生内膜形成に関与していることは明らかであるが、動脈硬化に対する作用が未だ議論のあった急性期タンパクの一種ペントラキシン3 (PTX3) の新生内膜形成への関与に関してこれまでの報告とは異なり、より生理的な条件で検討した新規性の高いものである。PCI の普及とともに PCI 後の再狭窄は、虚血性心疾患治療の上での大きな問題であり、本論文は基礎研究ではあるがその臨床的重要性は極めて高いものと考ええる。

研究手法は、PTX3 欠損マウスと野生型マウスに対して、チューブカフによる血管周囲傷害とワイヤーによる内腔傷害を大腿動脈に作製し、傷害4週間後に新生内膜と中膜面積の評価を行った。更に傷害血管における腫瘍壊死因子 (TNF α)、インターロイキン1 β 、および単球走化性タンパク-1 (MCP-1) の発現、Mac-3 陽性マクロファージの浸潤、血管平滑筋細胞の増殖、遊走などを評価している。その結果から、PTX3 がマクロファージの浸潤および炎症性サイトカインの産生制御、血管平滑筋細胞の増殖と遊走抑制により、血管傷害後の新生内膜形成を抑制することが明らかとなった。本研究結果は、PTX3 欠損モデルを用いて PTX3 の動脈硬化抑制作用を世界で初めて示したことになる。

審査会においては、PTX3 の作用についてこれまで研究者により controversial な結論が出ている理由や今回用いた血管傷害モデルの病変の消長と時間経過について、今回検討した炎症性サイトカインの分泌とマクロファージ遊走との関連等についての質問等が審査員よりなされたが、関連する論文や先行研究にも言及しながら的確に回答をしており、循環器内科学に関する学力は、学位授与に値するレベルに達しているものと考えられる。

以上により、本論文は、平成 23 年 1 月 6 日に開催した学位論文審査会に於いて、山形大学大学院医学系研究科 (博士課程) の学位論文として合格と判定した。