

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 岡本 亜希子

主論文 1編

The involvement of the vasa vasorum in the development of vasculitis in animal model of Kawasaki disease.

Pediatric Rheumatology 12: 12, 2014

審査結果の要旨

川崎病は主に乳幼児に全身性の血管炎を引き起こす原因不明の疾患である。臨床的、組織学的、そして分子生物学的にあらゆる研究がなされてきたが、冠動脈病変が進行するメカニズムに関しては未だ十分にわかっていない。本研究の目的は、血管形成・脈管形成および血管の分布の過程について川崎病血管炎動物モデルを使用して解析することである。

申請者は、生後5週のC57B/6Nマウスを6つのグループに分けた/モデル群のマウスには腹部に連続5日間、*Candida albicans* water-soluble fraction(以下、CAWS)を0.2mlずつ投与し、投与後1週間・2週間・3週後のグループに分けた。また、それぞれに対応してコントロール群も準備した。そして組織学的・走査型電子顕微鏡(以下、SEM)およびmicro CTによる観察を行い、血管病変における外膜からのvasa vasorumの変化を観察した。

組織学的解析の結果、CAWS投与1週後にすでに外膜側に炎症細胞の浸潤が見られた。2週間には炎症細胞の明らかな浸潤と弾性板の破壊が見られ、3週間になると明らかな外膜の肥厚が認められた。免疫組織学的解析ではCAWS投与1週後に炎症細胞が見られた部分にCD3陽性細胞が認められ、2週間にはCD3陽性細胞はさらに増殖しMPO陽性細胞も認めるようになった。3週間以降は、MPO陽性細胞がさらに増殖した。以上の結果より、炎症細胞は単球・リンパ球・好中球であると同定した。最後に免疫蛍光染色を施行したところ、動物モデルにおいて微小血管を認めた。この微小血管は経過とともに内膜方向へ浸潤し、3週間以降は血管全周に浸潤した。この血管外膜の微小血管はvasa vasorumあるいはその分岐と考えられ、炎症が進行するにしたがって増殖した。SEMによる解析では大動脈および冠動脈周囲に網目状にvasa vasorumが存在した。動物モデルにおいてはvasa vasorumが増殖しており、炎症の進展に伴い進行した。micro CTではコントロール群および1週間では大動脈からの分岐部がはっきりと観察できるが、2週間以降は観察が不可能であった。これは炎症によって血管壁が脆弱になっていることを示すものである。

今回の実験では、炎症超初期に血管外膜に炎症細胞は認められたが、内膜が傷害された所見は認められず、血管炎は外膜より生じているということが示された。

以上が本論文の要旨であるが、川崎病血管炎モデルにおいてvasa vasorumが炎症細胞の浸潤に大きく関与していることを証明したという点で、医学上価値のある研究と認める。

平成27年6月18日

審査委員 教授 伊東 恭子 ㊟

審査委員 教授 山田 恵 ㊟

審査委員 教授 松田 修 ㊟