

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 藤井麻衣子

主論文 1編

Histopathological characteristics of post-inflamed coronary arteries in Kawasaki disease-like vasculitis of rabbits.

Acta Histochemica et Cytochemica 49; 29-36, 2016

審査結果の要旨

川崎病は主に小児期にみられる全身性の血管炎であり、冠動脈にも炎症がおよび急性期に冠動脈拡大や瘤を引き起こす。1967年の報告から約半世紀が経つ近年、川崎病既往をもつ若年成人に虚血性心疾患がより早期から高率に発症する可能性が指摘されている。臨床検査では遠隔期早期からの血管壁肥厚や硬化、血管内皮機能障害などが報告されており、剖検例では成人の動脈硬化症の粥腫とは異なる炎症細胞浸潤の乏しい内膜肥厚が指摘されているが、その病態は未だ明らかではない。

申請者は、遠隔期川崎病の内膜肥厚の病態を明らかにするために、川崎病類似家兎アレルギー血管炎モデルを用いて、思春期にあたる遠隔期の冠動脈病変の組織学的検索を試みた。血管炎は離乳期の家兎に馬血清を2回投与することにより誘発し、2回目の投与を第0病日とした。観察の各病日に心臓を摘出し、左右の冠動脈の起始部を切り出してパラフィン包埋を行い、4 μ mの薄切標本作製し、各種染色を行った。血管炎群においては、急性期である第7病日には内膜から外膜にかけ全層性の炎症細胞浸潤と、内弾性板の不整および血管壁の腫脹を認めた。炎症細胞は第21病日にはほぼ消褪していたが、内膜中膜の肥厚は時間経過につれて軽減するものの、遠隔期である第90病日にも明らかに残存していた。血管平滑筋細胞が主体と考えられる α -SMA陽性細胞は、数・密度共に増加しており、その増殖が確認された。肥厚病変部には、細胞外基質の一種であるプロテオグリカンの経時的な貯留をみとめた。一方、古典的な粥状動脈硬化性病変と異なり、マクロファージ等の炎症細胞は遠隔期には消褪していた。 α -SMA陽性細胞が増殖し、細胞外基質を増生していると考えられたことから、その活性化および向炎症性を確認するため、VCAM-1とその上流シグナルと考えられるNF- κ Bと α -SMAの二重染色を行ったところ、有意に発現が増加していた。プロテオグリカンは、さらなる α -SMA陽性細胞の増殖および細胞外基質の増生を促進するだけでなく、血清脂質と化学的に結合し、単球を誘引する性質をもつことが報告されており、動脈硬化の進展に重要な役割を演じていることが示唆される。本血管炎モデルでは、炎症細胞を伴った粥状動脈硬化の発生とは異なり（あるいは相補的に）活性化型の血管平滑筋細胞が主体となって動脈硬化が発生し進展しうるものと考えられる。

以上が本論文の要旨であるが、血管炎の遠隔期において、炎症によって引き起こされる内膜中膜肥厚が遷延していること、増殖した血管平滑筋細胞が主体となって血管壁リモデリングを進展させることを明らかにし、血管平滑筋細胞が今後の治療の対象になりうる可能性を指摘した点から、医学上価値ある研究と認める。

平成28年3月17日

審査委員 教授 伊東恭子 ㊞

審査委員 教授 奥田司 ㊞

審査委員 教授 松田修 ㊞