

論文内容要旨

しめい 氏名	なかむら ゆういち 中村 裕一
学位論文題名	High mobility group box 1 promotes angiogenesis from bone marrow-derived endothelial progenitor cells after myocardial infarction (High mobility group box 1 は骨髄由来血管内皮前駆細胞を誘導し心筋梗塞後の血管新生を促進する)
<p>【背景】 High mobility group box 1 (HMGB1)は DNA 結合タンパクであり、核内で遺伝子の安定化を担っている。しかし、HMGB1 は細胞障害時に細胞外に放出され、receptor for advanced glycation end products (RAGE)や Toll-like receptor を介して炎症細胞に作用し、炎症性生理活性物質の産生や傷害組織を修復するサイトカイン様の働きを示すと報告されている。HMGB1 心筋特異的過剰発現マウス(HMGB1-TG)に心筋梗塞(MI)を作成したところ、心筋傷害が軽減され心機能が改善した。本研究では HMGB1-TG マウスを用いて、HMGB1 と MI 後の骨髄由来細胞による血管新生の関連について検討した。【方法・結果】 Green fluorescent protein (GFP)マウスの大腿骨から骨髄細胞を採取し、9 Gy の放射線を照射した野生型(WT)マウスと HMGB1-TG マウスに骨髄細胞を尾静脈から投与した。骨髄移植 2 週間後に開胸し左前下行枝を結紮した MI 群と、開胸のみで冠動脈を結紮しない sham 群を作成した。MI 作成 4 日後の末梢血中の HMGB1 濃度を ELISA にて測定したところ、HMGB1-TG-MI マウスでは WT-MI マウスに比べ HMGB1 濃度は高値であった。MI 作成後の心筋の HMGB1 濃度は梗塞巣と境界域では低値であり、梗塞巣の HMGB1 が血中に流出したものと考えられた。MI 作成 1 週後の末梢血中の血管内皮前駆細胞(EPCs)を flow cytometry にて検討した。MI 後に EPCs は WT、HMGB1-TG マウスともに増加したが、HMGB1-TG マウスで増加がより著明であった。MI 作成 4 週後に心臓を摘出し組織学的検討を行った。HMGB1-TG マウスでは WT マウスより梗塞巣は縮小していた。免疫染色では抗 platelet endothelial cell molecule (PECAM)1 抗体および抗 α-smooth muscle actin 抗体を用い検討したところ、陽性細胞数は HMGB1-TG マウスで WT マウスより多く、capillary と arteriole density が増加していた。蛍光免疫染色では GFP と PECAM1 の double positive である心筋内の骨髄由来血管内皮細胞数は HMGB1-TG マウスで WT マウスに比し高値であった。MI 作成 1 週間後の心筋内の VEGF 濃度と VEGF 受容体発現は HMGB1-TG マウスで WT マウスに比較し高値であった。</p> <p>【結語】 HMGB1 は骨髄細胞由来 EPCs を梗塞巣に遊走させ心臓内で血管内皮細胞として生着させることで血管新生を促進していることが示唆された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。