



Cardio-protective effects of pentraxin 3 produced from bone marrow-derived cells against ischemia/reperfusion injury

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-01-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 清水, 竹史 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000146

論文内容要旨

しめい 氏名	しみず たけし 清水 竹史
学位論文題名	Cardio-protective effects of pentraxin 3 produced from bone marrow-derived cells against ischemia/reperfusion injury 骨髄由来細胞からの pentraxin 3 産生は心筋虚血再灌流傷害において保護的役割を果たす
<p>背景：急性心筋梗塞に対する早期再灌流療法は、梗塞サイズの縮小と生命予後の改善に多大な効果をもたらす治療戦略として、広く普及している。しかし虚血心筋への再灌流そのものが心筋傷害を惹起するという逆説的な現象、すなわち心筋虚血再灌流傷害が、早期再灌流療法の効果を減弱している可能性があり、その病態の解明と対策が必要性を増している。一方 pentraxin 3 (PTX3) は、pentraxin superfamily に属する急性炎症性タンパクであり、液性パターン認識受容体として自然免疫において重要な役割を担っている。近年、炎症が種々の心血管疾患の病態形成に重要な役割を果たすことが明らかとなっているが、心筋虚血再灌流傷害においても炎症は主要な病態構成因子の一つであり、今回我々は、PTX3 の心筋虚血再灌流傷害に与える影響について検討した。</p> <p>方法と結果：病態に関与する PTX3 の由来を明らかにするため、野生型マウス (WT) と PTX3 欠損マウス (PTX3KO) の骨髄 (BM) を、9 Gy の放射線を照射したそれぞれのマウスに移植し、4 種類の骨髄移植マウスを作成した (WTWT-BM、WTPTX3KO-BM、PTX3KOWT-BM、PTX3KOPTX3KO-BM)。ドナー骨髄の生着を確認した後、これらのマウスに対し左冠動脈前下行枝の一過性結紮による虚血再灌流を施し、48 時間後の梗塞サイズ、炎症や酸化ストレスの程度を比較した。虚血領域あたりの梗塞サイズは、WT 由来の骨髄をもつマウス (WTWT-BM および PTX3KOWT-BM) に比べ、PTX3KO 由来の骨髄をもつマウス (WTPTX3KO-BM および PTX3KOPTX3KO-BM) において大きかった。蛍光免疫染色にて PTX3 の局在を観察したところ、WT 由来の骨髄をもつマウス (WTWT-BM および PTX3KOWT-BM) では好中球およびマクロファージに発現が認められ、レシピエントが WT であるマウス (WTWT-BM および WTPTX3KO-BM) では血管内皮細胞に発現が認められた。虚血領域への好中球の浸潤の程度、また血中および心臓組織における interleukin-6 の発現は、WT 由来の骨髄をもつマウス (WTWT-BM および PTX3KOWT-BM) に比べ、PTX3KO 由来の骨髄をもつ PTX3KO (PTX3KOPTX3KO-BM) で高度であった。また虚血領域における活性酸素種の産生は、WT 由来の骨髄をもつマウス (WTWT-BM および PTX3KOWT-BM) に比べ、PTX3KO 由来の骨髄をもつマウス (WTPTX3KO-BM および PTX3KOPTX3KO-BM) において高度であった。一方で、梗塞サイズ、好中球の浸潤、interleukin-6 の発現、活性酸素種の産生いずれにおいても、同じ種類のドナー骨髄をもつマウス同士の比較 (WTWT-BM 対 PTX3KOWT-BM、および WTPTX3KO-BM 対 PTX3KOPTX3KO-BM) においては、有意な差は認めなかった。以上の結果から、骨髄由来細胞より産生される PTX3 の欠損は、好中球の浸潤、炎症性サイトカインの上昇、活性酸素種の増加を介して心筋梗塞サイズの増大に寄与していると考えられた。</p> <p>結論：心筋虚血再灌流傷害において、骨髄由来細胞の産生する PTX3 は、好中球の浸潤、炎症性サイトカインおよび酸化ストレスの抑制を介して、心保護的な役割を果たすことが示唆された。</p>	

学位論文審査結果報告書

平成 27 年 12 月 28 日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 清水 竹史

学位論文題名 Cardio-protective effects of pentraxin 3 produced from bone marrow derived cells against ischemia/reperfusion injury
骨髄由来細胞からの pentraxin 3 産生は心筋虚血再灌流障害において保護的役割を果たす

本論文は、マウスの心筋虚血再灌流モデルを用いて急性炎症性タンパクである pentraxin 3 が、心筋虚血再灌流部位への好中球の浸潤、炎症性サイトカインおよび酸化ストレスの抑制を介して梗塞サイズの抑制など心筋保護効果を有することを示した。また、野生型マウスと pentraxin 3 欠損マウス交互の骨髄移植により 4 種の骨髄移植マウスを作製し、心筋保護効果を有する pentraxin 3 が骨髄細胞由来であることを初めて示した論文であり、学術的にも優れた内容を含んでいる。

また、本申請者は学位論文審査会においても各審査員からの質問に的確に解答し、本研究全般に関して主たる研究者としての役割を十分果たしたものと認められる。

以上より、本論文を学位論文としてふさわしいと認める。

論文審査委員 主査 横山 斉
副査 桃井伸緒
副査 勝田新一郎