

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

甲・乙	氏名	長崎 雅幸
学位論文名	Apoptotic Cell Death, Elastin Loss, and Elastic Fiber Fragmentation Are Involved in the Pathogenesis of Medial Calcification in the Human Aorta	
学位論文審査委員	主査	山崎 和裕
	副査	林田 健志
	副査	岡本 貴行



論文審査の結果の要旨

血管の石灰化は、心不全、心筋梗塞、肢端部虚血など心血管イベント発症と死亡リスクの増大に関連することが明らかとなり、近年その重要性が認識されてきている。血管石灰化は、石灰化部位により、アテローム硬化型と呼ばれる粥状硬化に基づく内膜の石灰化とメンケベルク型と呼ばれる中膜の石灰化に大別される。臨床的には中膜石灰化を持つ患者の心事故発症率や生命予後は悪いとされる。中膜石灰化の機序として、血管平滑筋細胞のアポトーシスによる受動的機序と骨芽細胞・軟骨細胞への形質転換による能動的機序の2つの石灰化機序が知られている。しかし、ヒト大動脈の石灰化機序に関する知見は未だ十分ではない。そこで、大動脈中膜石灰化の病理学的所見を明らかにするために、ヒト大動脈検体を用いた病理組織学的検討を行った。本研究は島根大学臨床研究委員会で審査・承認されている。2009年～2011年に当院において胸部及び腹部大動脈瘤と診断され、手術にて採取された胸部・腹部大動脈瘤6症例のヒト大動脈組織凍結検体を対象とした。検体はいずれも肉眼的に石灰化を有する領域(CA)を含み、対照として正常領域(NA)または境界領域(TA)から採取し、各領域について比較検討を行った。血管凍結検体の連続切片を作製し、弾性線維の発現(EVG)、血管平滑筋マーカー(SMA)、マクロファージの特異的マーカー(CD68)、骨芽細胞マーカー(ALP、OCN)およびアポトーシス(TUNEL)の発現について染色を行い、染色結果をスコア化して半定量的に評価した。対象症例はいずれも70歳以上で、高血圧、糖尿病、心疾患の既往歴を有していた。NAではエラスチン発現が高く、アポトーシスは認められなかった。一方、CAでは弾性線維の配列の乱れや断裂を認め、エラスチン、SMA発現の低下が見られた。EVGスコアはNA、TAに比してCAで有意に低下していた。SMAスコアはNAに比しTA、CAの順に低下傾向であった。TUNELはNAに比しTA、CAで高値を示した。CD68スコアに有意な差は見られなかった。いずれの部位でも骨芽細胞マーカーであるALP、OCNの染色性は得られなかった。

以上から、本研究において、ヒト大動脈において石灰化領域のみならずその境界領域においても、中膜でのアポトーシスの有意な増加がみられた。このことから血管平滑筋細胞のアポトーシスは中膜石灰化の初期段階に関連している可能性が示唆された。一方、血管平滑筋細胞の骨芽細胞様細胞への形質転換による能動的な石灰化を示唆する所見は得られなかった。本研究結果は、ヒト大動脈石灰化の発症には血管平滑筋細胞の形質転換よりもアポトーシスがより関与していることを示唆しており、ヒト大動脈中膜石灰化の病態解明を進展させる価値ある成果であり、学位の授与に値する。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

ヒト大動脈における動脈硬化ならびに石灰化発生に関しての、形態学的・病理学的な検討は未解明な部分が多く、今回症例数としては少ないながら中膜における血管平滑筋細胞のアポトーシスが早い段階から有意に増加することを明らかにした意義は大きい。今後は他の機序の存在の証明やより新しい情報を交えての展望も持っており、更なる知見にむけての思いも強い。本研究を端緒に展開していくものと思われ、学位授与に値すると考える。(主査：山崎 和裕)

申請者は、ヒトの臨床検体において、大動脈の石灰化発症機序を中膜平滑筋細胞のアポトーシスに焦点を当てて検討した。形質転換よりもアポトーシスの関与が大きいとした、ヒトにおける本研究結果は今後の発展性が高く、また背景となる基礎研究分野の検討も十分なされており、学位に相当する研究成果である。(副査：林田 健志)

申請者はヒト大動脈検体を用いて中膜石灰化の病理組織学的検討を行った。石灰化領域と境界領域での血管平滑筋細胞のアポトーシス増加を示した知見は受動的機序の重要性を示す優れた成果である。豊富な関連知識を備えており、質疑応答も的確であり、学位授与に値すると判断した。(副査：岡本 貴行)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。