

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 玉井宏明

論 文 題 目

Possible Involvement of Notch Signaling

For the Pathogenesis of Buerger's Disease

(Buerger病発生とNotchシグナルの関与について)

論文審査担当者

主 査

名古屋大学教授

委 員

室原豊明



名古屋大学教授

委 員

高橋雅英



名古屋大学教授

委 員

豊岡伸哉



名古屋大学教授

指導教授

古森公浩



論文審査の結果の要旨

Buerger 病は、動脈硬化とは異なる炎症性閉塞性血管疾患である。これまでに罹患動脈内膜の T 細胞、B 細胞の集積像をもとに、Buerger 病は動脈内膜炎であると定義したが、病態生理は依然不明である。多彩な生理作用を有する Notch シグナルは血管新生、動脈硬化においても重要である。これらの知見から Notch シグナルは Buerger 病の主な病態である動脈内膜炎の炎症機構についても関連があると推定した。

本研究では Buerger 病罹患動脈 22 検体を閉塞性動脈硬化症罹患動脈 13 検体と組織学的に比較した。Notch1、Notch 受容体のリガンドである Jagged-1、そしてその下流の転写因子である Hes-1 の発現について免疫組織学的解析を行った。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. Notch シグナルの生理的作用は、多くの臓器で細胞間相互作用を介して、細胞運命の決定を行い、特に、神経、体節の形成に必須であると報告されている。血管内皮 Notch1 受容体は血管発生における血管リモデリング、細胞生存に重要であることが示されている。更に、生体の虚血病変における血管新生にも Notch1 受容体が重要であることが報告されており、血管閉塞性疾患であり、動脈内膜炎である Buerger 病との関連が推察された。
2. Notch1 及び Jagged-1 陽性細胞の分布については、両疾患群において、新生血管の内皮と中膜平滑筋に Notch1 及び Jagged-1 陽性細胞を認めた。Hes-1 では、新生血管の内皮においては同様に陽性を示す細胞を認めた。Buerger 病罹患動脈では、内膜中の炎症細胞の多くに Notch1 及び Jagged-1 陽性細胞を認めた (Notch1 (%): 8.4 v.s.1.3; Jagged-1 (%): 9.3 v.s.5.2)。Buerger 病罹患動脈においては Notch1 陽性単球を血栓内にも認めた。Hes-1 の発現は Notch1 のそれと同様であった。閉塞性動脈硬化症罹患動脈においては発現に乏しく、Buerger 病罹患動脈では内膜中における新生血管及び炎症性浸潤細胞で強い発現を認めた。Notch シグナルの活性化が Buerger 病の炎症の病態生理に関与している可能性が示唆された。
3. 本研究にはいくつかの限界がある。第一に、これまでの研究結果をもとに、細胞を形態学的に分類している点である。即ち、Buerger 病罹患動脈の外膜の新生血管に見られる炎症性細胞を CD3 陽性 T 細胞と定義していることが挙げられる。第二に、T 細胞の活性化に関与すると知られている Notch1 以外の Notch 受容体について観察していないことが挙げられる。第三には、Buerger 病罹患動脈において、Notch 関連タンパク質の過剰発現を確認し、これは Notch シグナルの活性化を示唆するものであると考えられるが、Buerger 病に対する適切な動物モデルが存在しないことから、Buerger 病の病因を決定することはできないことである。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。