

論文の要約

報告番号	甲 乙	医 第 1 1 7 1 号	氏 名	中 山 泰 介
学位論文題目	Role of macrophage-derived hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α as a mediator of vascular remodeling			
<p>動脈硬化やステント留置に伴う血管リモデリング形成過程において、血管およびその周囲組織の低酸素環境が、筋線維芽細胞の増殖や血管外膜における細胞外マトリックス成分の増加の一因と考えられている。血管リモデリングにおいて、免疫担当細胞の低酸素環境への反応は、その病態生理を制御する上で大変重要な役割を担っていると推測されるが、詳細なメカニズムは十分に理解されておらず、治療標的としての意義についても不明である。</p> <p>そこで申請者は、hypoxia inducible factor (HIF)が動脈硬化や血管傷害などの血管リモデリングの病態にどのように関与するかについて分子レベルで研究を行った。まずC57/BL6マウスの下肢動脈傷害モデル(wire injury model;WIM)の局所に低酸素環境がみられ、Hif-1αが誘導されるか否かを評価した。次いで、マクロファージ特異的Hif-1αノックアウトマウス(<i>LysM-Cre;Hif-1α^{flox/flox}</i>以下KO群)のWIMを作製し血管リモデリングの過程におけるHIFの役割を組織学的に対照群(<i>LysM-Cre;Hif-1α^{+/+}</i>以下Wild群)と比較検討し、さらにマクロファージの動態を免疫組織学的に解析した。更に、これら<i>in vivo</i>の実験結果の病態メカニズムの解明のため、KO群とWild群の腹腔マクロファージを採取して、その増殖能、遊走能、サイトカイン産生能に関して各々<i>in vitro</i>で解析した。また、KO群とWild群のマクロファージの炎症性M1、抗炎症性M2の極性に関して、傷害血管組織の免疫染色と、傷害血管と周囲脂肪から抽出した組織のサイトカイン産生で評価した。</p> <p>結果は以下の如くである。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) C57/BL6マウスのWIMでは、血管傷害誘発後28日目をピークに低酸素マーカーおよびHIF-1αの発現が血管周囲から肥厚した内膜に至るまで広く確認された。 2) KO群では、Wild群に比較して血管傷害後に認められる新生内膜の増殖が有意に抑制され、また外膜周囲に浸潤するマクロファージの数も低下していた。 3) <i>in vitro</i>の解析では、マクロファージの増殖能に有意差を認めなかったが、KO群で遊走能が有意に低下していた。 4) マクロファージのIL-6やTNF-αなどの炎症性サイトカイン産生能は、KO群でWild群に比較して低下していた。同様の結果が傷害血管と周囲脂肪組織のRT-PCRでも確認された。 5) KO群のマクロファージでは極性がM2にシフトする現象が組織免疫染色および組織検体のRT-PCRにより認められた。 <p>以上から、低酸素刺激によって誘導されるマクロファージHif-1αは、血管傷害の局所においてマクロファージの遊走能と炎症反応を増大し、さらにマクロファージの極性をM1にシフトさせ、血管リモデリングの形成に大きく影響していた。マクロファージHif-1αは血管リモデリングのメカニズムを解明する重要な因子である。</p>				