

論文審査の結果の要旨

氏名：末 吉 純 久

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ヒト動脈硬化性病変における peroxisome proliferator-activated receptor
(PPAR)- α および PPAR- γ の発現増加

審査委員：(主査) 教授 逸 見 明 博

(副査) 教授 平 山 篤 志 教授 塩 野 元 美

教授 相 澤 信

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: PPARs)は核内受容体の一つであり、3種類のサブタイプ(α 、 β/δ 、 γ)が報告されている。なかでも PPAR- α と PPAR- γ に関しては研究が進み、糖、脂質、蛋白代謝や細胞分化に関係する複数の遺伝子を調節し、糖尿病、肥満、動脈硬化症および癌を含む複数の慢性疾患において重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。本論文はヒト粥状硬化の発症の機構を解明するのを目的に、粥状硬化性病変における PPARs(α および γ)の発現を遺伝子およびタンパク質レベルで解析し、これらの発現と病変部の組織学的所見(血管内膜細胞の増殖活性およびマクロファージ浸潤)との関連を検討した研究である。

剖検 35 症例から得た大動脈を、組織学的にび慢性内膜肥厚、脂肪線条および粥腫の3つの型に分類した。各病変を二分類し、一片は PPARs mRNA あるいはタンパク質発現を Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction 法あるいは Western blotting 法により調べ、他片は抗 PPAR- γ 抗体、マクロファージおよび細胞増殖活性の指標である抗 CD68 抗体、抗 Ki67 抗体を用いた免疫組織化学的染色を実施した。

その結果、PPAR- α および PPAR- γ mRNA は、び慢性内膜肥厚に比べ粥腫と脂肪線条に高頻度に発現し、かつ発現レベルも有意に高かった。粥腫と脂肪線条の両者において、PPAR- α mRNA 発現レベルは PPAR- γ mRNA 発現レベルと相関していた。粥腫の PPAR- γ タンパク質発現レベルは、び慢性内膜肥厚における発現レベルより有意に高かった。PPAR- γ タンパク質は粥腫の主にマクロファージの核に認められたが、その他、単核球、内膜平滑筋細胞および血管内皮細胞の核内にも局在した。粥腫では内膜細胞増殖活性が有意に増加したが、この増殖と PPAR- α および PPAR- γ mRNA 発現は関連しなかった。び慢性内膜肥厚および脂肪線条の両者において、PPAR- α および PPAR- γ mRNA 発現と内膜に浸潤したマクロファージ数との関連は認めなかった。

これらの結果は、PPAR- α および PPAR- γ 発現増加は粥腫の形成と関連すること、PPAR- γ 発現増加は動脈硬化性病変進展過程の早期から関与することを見出し、今後の臨床治療法の開発のための貴重な情報を提示している。ヒト大動脈壁における PPAR サブタイプの詳細な比較研究をした報告は今までになく、学術的に新規性の高い研究であると評価できる。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成27年 6月24日