

学 位 論 文 要 旨

氏 名 山根 早紀子



論 文 題 目

Role of angiogenesis in gastric ulcer healing

(胃潰瘍治癒における血管新生の役割)

指 導 教 授 承 認 印

小泉和彦



Role of angiogenesis in gastric ulcer healing (胃潰瘍治癒における血管新生の役割)

氏 名 山根 早紀子

要旨

【背景】

胃潰瘍は胃の粘膜に深い組織欠損が生じる疾患でその治癒過程で細胞の移動、増殖、血管新生および再上皮化を呈する。血管新生はその治癒で重要な役割を担っている。血管新生は既存の微小血管系から新しい血管が形成される現象で胃潰瘍の肉芽形成に関与している。この肉芽形成に血管新生促進因子が関与し、その代表的なものに Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Stromal cell derived factor-1 (SDF-1), Transforming growth factor (TGF- β) などが挙げられている。また、マクロファージは創傷治癒の調節に重要な役割を担うことが知られている。

我々は、循環系を制御しているレニンアンギオテンシン系において、アンギオテンシン II (ANG II) は腫瘍増殖や転移および組織修復に関与することを報告した。本研究では、ANG II 受容体のサブタイプである 1a 受容体 (AT1a) の胃粘膜修復への役割について検討した。

【方法】

6-8 週齢の C57BL/6 (野生型マウス = WT) および AT1a 受容体欠損マウス (AT1aKO) を用いた。胃潰瘍は、100% 酢酸をマウスの胃の漿膜へ接触させることによって作成した。AT1 シグナルの影響を検討するためにアンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) であるカンデサルタンを経口投与し、対照群と比較検討した。

潰瘍面積を潰瘍作成後 7 日目に測定した。血管新生の評価は血管内皮マーカーである CD31 を用い、潰瘍部周辺の組織に対し免疫組織化学染色及びリアルタイム RT-PCR を用いて行った。免疫組織化学染色では、陽性血管密度 (Micro vessel density : MVD) を評価した。潰瘍部周辺に集積するマクロファージに関しては特異的マーカー CD11b を用い免疫組織化学染色、蛍光免疫染色を行った。

【結果】

①胃潰瘍修復におけるアンギオテンシン II-アンギオテンシン II 受容体シグナルの役割
潰瘍作成後 7 日目、対照群と比較し ARB 投与群は有意に潰瘍面積の拡大を認めた ($P < 0.05$)。さらに潰瘍領域の微小血管密度 (MVD) は、対照群と比較して ARB 投与群では有意に MVD の低下を認めた ($P < 0.05$)。以上の結果よりアンギオテンシン II 受容体が胃潰瘍の粘膜修復に関与していることが示唆された。

①胃潰瘍修復における AT1a シグナルの役割
アンギオテンシン II 受容体には AT1 と AT2 があり、AT1 はさらに AT1a と AT1b のサブタイプ

に分かれる。胃粘膜修復過程における内因性の AT1a 受容体の役割を検討するために AT1aKO と WT を比較検討することにした。AT1aKO は WT と比較して有意に潰瘍面積の拡大を認めた ($P < 0.05$)。さらに MVD は、WT と比較して AT1aKO で有意に低下を認めた ($P < 0.05$)。潰瘍領域における mRNA レベル CD31 は AT1aKO で有意に抑制を認めた ($P < 0.05$)。さらに、TGF- β 、SDF-1 の潰瘍領域における mRNA レベルは、WT と比較し AT1aKO において有意に抑制を認めた ($P < 0.05$)。免疫組織化学では潰瘍周辺に集積した CD11b 陽性マクロファージ数は AT1aKO で有意に低下を認めた ($P < 0.05$)。また、蛍光免疫染色では、CD11b 陽性マクロファージは、SDF-1 および、TGF- β と共染色を示し、AT1aKO と比較して、WT で有意に増加を認めた ($P < 0.05$)。

【結論】

以上の結果より、ANG II-AT1a シグナルが、潰瘍周囲にマクロファージを集積し TGF- β 、SDF-1 の産生することにより胃潰瘍治癒の促進に関与することを示した。