

医研第304号

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Compensatory Neovascularization after Cauda Equina Compression in Rats

(馬尾圧迫後の虚血に対する VEGF 発現増加に伴う代償性血管新生
-ラット馬尾圧迫モデルを用いて-)

氏名 朱 嵩 理 

論文要旨

【目的】馬尾圧迫に伴う神経障害の発症機序には未だに不明な点が多い。実験的に馬尾に慢性の圧迫を加えると、圧迫後1週間で低下した神経伝導速度はその後経時的に回復する(Kikuchi S, Spine 1996)。その機序の1つとして、機械的圧迫により低下した馬尾の血流を補うために血管新生が起きる可能性が考えられる。本研究の目的は、ラット馬尾圧迫モデルを用い、VEGF発現増加に伴う代償性血管新生の有無について検討することである。

【方法】雌SD系ラット(170-250g)を用いた。実験系は第4と第6腰椎椎弓下にシリコンシート(0.8×1.0×4mm)を挿入した群(圧迫群)とシリコンシートを挿入しなかった群(sham群)を設定した。術後3,7,14,21,28日めに圧迫部位の検体を採取した。Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)により虚血細胞を染色して、5-bromodeoxyuridine (BrdU)抗体により新生血管を染色した。同部位でのVEGFの発現は免疫染色、局在は蛍光二重染色、定量化にはウエスタンブロット法を用いた。統計学的解析はStudent's T testを用いた。

【結果】Sham群では虚血細胞は認められなかった。圧迫群において、術後14、21日めに虚血細胞を認め、同時点での虚血の存在が立証された。VEGFについては両群の5つの時点(3,7,14,21,28日め)で、周皮細胞、Schwann細胞、マクロファージなどに局在しており、その発現量は術後21日めと28日めでsham群と比較して有意に圧迫群に多かった($p < 0.05$)。一方、新生血管は術後21日めにsham群と比較して圧迫群に多く発現した。

【結論】馬尾圧迫により14日めと21日めに馬尾の虚血性変化を認め、それに引き続きVEGFの発現と新生血管を認めた。以上の結果、馬尾圧迫による神経内虚血でVEGFの発現が増加し、代償性血管新生が惹起されることが示唆された。

平成19年11月5日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 論文博	第 号	氏名	朱 嵩 理
論文審査委員	審査日	平成19年11月5日		
	主査教授	高山 千利 (印)		
	副査教授	小杉 忠誠 (印)		
	副査教授	吉井 興志 (印)		
(論文題目)				
Compensatory Neovascularization after Cauda Equina Compression in Rats (馬尾圧迫後の虚血に対する VEGF 発現増加に伴う代償性血管新生 -ラット馬尾圧迫モデルを用いて-)				
(論文審査結果の要旨)				
上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。				
1. 研究に至る背景と目的				
腰部脊柱管狭窄(症)は神経性間欠跛行などの神経機能障害を特徴とする疾患でその発症には脊柱管の変性や狭窄による馬尾神経の圧迫が関与していることが報告されている。圧迫による馬尾の血流の低下や神経機能障害についてはこれまでいくつかの報告がある。また、ラット大腿神経では神経圧迫により圧迫部で血管内皮増殖因子(VEGF)の遺伝子発現が増加し、血管新生が起こることが報告されている。しかし、馬尾圧迫により代償性血管新生が生じるか否かについての報告はない。				
本研究の目的はラット馬尾圧迫モデルを用い、VEGF の発現増加および代償性血管新生の有無について検討することである。				

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
3 *印は記入しないこと。

論文審査結果の要旨

2. 研究内容

実験動物には雌 Sprague-Dawley 系ラットを用いた。実験系は第4と第6腰椎椎弓下にシリコンシート(0.8×1.0×4mm)を挿入した群(圧迫群)とシリコンシートを挿入しなかった群(sham 群)を設定した。術後3,7,14,21,28日目に圧迫部位である第6腰椎部の馬尾を採取した。HIF-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α)により虚血細胞を染色して、BrdU (5-bromodeoxyuridine)により新生血管を免疫染色した。同部位での VEGF の発現は免疫染色、局在は蛍光二重染色、定量化にはウエスタンブロット法を用いた。

その結果、sham 群では虚血細胞は認められなかった。圧迫群において、術後14、21日目に虚血細胞を認め、同時点での虚血の存在が立証された。VEGF については両群の各時点(3,7,14,21,28日目)で周皮細胞の多数、Schwann 細胞およびマクロファージの一部に局在しており、その発現量は術後21日目と28日目で sham 群と比較して有意に圧迫群に多く発現した($p<0.05$)。一方、新生血管は術後21日目に sham 群と比較して圧迫群に多かった。

馬尾圧迫により14日目と21日目に馬尾の虚血性変化を認め、それに引き続き VEGF の発現と新生血管を認めた。このことにより馬尾圧迫による神経虚血により VEGF の発現が増加し、代償性血管新生が惹起される可能性が示唆された。

3. 研究成果の意義と学術的水準

ラット馬尾圧迫モデルを用い、馬尾圧迫により VEGF 発現が増加し、代償性血管新生が起こる可能性を初めて明らかにした。今後、圧迫による血管新生を示す直接的な証明をすることにより明らかにされていない腰部脊柱管狭窄(症)の病態解明につながる重要な基礎研究であり、国際的にも高く評価されるものであると判断される。

以上より、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。