

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2774 号	氏名	大塚 昌紀
審査担当者	主査	甲村 桂一郎 (印)	
	副主査	佐田 通夫 (印)	
	副主査	池田 久雄 (印)	
主論文題目：Platelet-derived microparticles augment the adhesion and neovascularization capacities of circulating angiogenic cells obtained from atherosclerotic patients (血小板由来膜小胞体による血管内皮前駆細胞の血管新生機能増強に関する検討)			

審査結果の要旨 (意見)

閉塞血管再建の細胞治療にもちいられる血管内皮前駆細胞 (EPC) の組織接着性は、動脈硬化危険因子により低下するとされている。本論文では *in vitro* の実験系において、動脈硬化病変をもつ患者に由来する血小板由来膜小胞体 (platelet-derived micro particle: PMP) が、同一個体から採取した EPC において、動脈硬化の病態のもとで低下した組織接着能を回復・増強すること、また、下肢虚血動物モデルにおいては血管新生反応を高めることを証明し、さらに、PMP が分泌する RANTES がその機能回復に重要な役割を果たしていることを明らかにした。これらの結果は血管新生における細胞生物学的領域に新知見を提供しており、臨床応用への貢献度も高い。以上より、学位論文として相応しいと判断する。

論文要旨

我々の施設では重症虚血下肢を救済するべく、血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell: EPC) を応用した血管新生療法を実施しているが、その中には十分な効果が得られない例も存在する。動脈硬化危険因子が EPC の細胞機能を低下させていることが原因の一つと考えられ、今後、低下した EPC の細胞機能をあらかじめ回復もしくは増強させることが必要と考えられている。近年、血小板由来膜小胞体 (platelet-derived micro particle: PMP) が造血幹・前駆細胞と接着し、その細胞機能を高めたとの報告がある。本研究では PMP が EPC の血管新生能力を高めることが出来るか否かについて検討した。

ヒト末梢血より採取した血小板を活性化し PMP を抽出した後、ヒト単核球細胞と一定期間の共培養を行った。PMP 共培養により得られた EPC の接着能は増強し、さらに下肢虚血動物モデルを用いたレーザードプラーでの血流評価や毛細血管密度評価でも有意な増加を認めた。Bio-plex により PMP は RANTES (regulated on secretion, normal T-cell expressed, and secreted) を高濃度に分泌しており、また RANTES 拮抗剤との共培養では PMP により高められた EPC の接着能増強効果は消失した。RANTES が EPC の接着能増強効果に関与している可能性も示唆された。PMP を用いることで EPC の血管新生機能を高めることが可能であり、既存の血管新生療法の効果を増強させる新たな手段となり得る可能性がある。