

氏 名	むら やま とし のり 村 山 敏 典
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2069 号
学位授与の日付	平 成 11 年 1 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Intraperitoneal Administration of Anti-c-fms Monoclonal Antibody Prevents the Initial Events of Atherogenesis but Does Not Reduce the Size of Advanced Lesions in Apolipoprotein E-Deficient Mice (抗c-fms単クローン抗体をアポリポ蛋白E欠失マウスの腹腔内に投与すると、粥状動脈硬化の初期病変の形成を予防できるが、進行した病変には効果がない) (主査)
論 文 調 査 委 員	教 授 淀 井 淳 司 教 授 桂 義 元 教 授 北 徹

論 文 内 容 の 要 旨

粥状動脈硬化はマクロファージの泡沫化や細胞外基質の繊維性増殖を伴う複雑な炎症反応である。粥状動脈硬化形成における、マクロファージとマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) の機能を解明するために、我々は粥状動脈硬化モデル動物であるアポリポ蛋白E欠失 (apoE^{-/-}) マウスにM-CSFの受容体であるc-fmsに対するラット単クローン性機能遮断抗体 (AFS98) を投与した。

まず粥状動脈硬化形成の初期相におけるAFS98の効果を見るために、6週齢のapoE^{-/-}マウスに高脂肪食を投与開始して、2mgのAFS98を6週間 (6~12週齢) 腹腔内に隔日投与した。12週齢でマウスを屠殺して粥腫を評価すると、大動脈基部におけるマクロファージ由来の泡沫細胞/脂肪線条病変の面積は、アイソタイプを合わせたラットIgGを投与した対照マウスの約1/3に減少していた。生下時からM-CSFを欠損するopマウスの報告とは異なり、AFS98を投与されたapoE^{-/-}マウスでは発育遅滞や血中の単球の減少は認められなかった。次に粥腫形成進行期におけるM-CSF/c-fmsの関与を観察するために、6週齢から高脂肪食を投与して粥腫の形成を促したapoE^{-/-}マウスに、12週齢から6週間にわたりAFS98を投与した。18週齢にて屠殺し粥腫を観察すると、対照マウスと比べ、病変面積および粥腫内のマクロファージ/平滑筋細胞の構成にはほとんど差がなかった。

以上から (1) マクロファージとM-CSF/c-fmsは脂肪線条病変の形成において動脈壁上で重要な働きをしている。(2) M-CSF/c-fms経路の遮断は、少なくとも病変初期相では粥状動脈硬化形成を抑制しうるが、進行病変に対しては抑制効果は顕著でない。(3) M-CSF/c-fmsの機能遮断により、病変特異的に単球/マクロファージ系の細胞群を除去できる可能性があることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

粥状動脈硬化はマクロファージの泡沫化や細胞外基質の繊維性増殖を伴う複雑な炎症反応である。粥状動脈硬化形成における、マクロファージとマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) の機能を解明するために、申請者らは粥状動脈硬化モデル動物であるアポリポ蛋白E欠失 (apoE^{-/-}) マウスにM-CSFの受容体であるc-fmsに対するラット単クローン性機能遮断抗体 (AFS98) を投与した。

まず粥状動脈硬化形成の初期相におけるAFS98の効果を見るために、6週齢のapoE^{-/-}マウスに高脂肪食を投与開始して、

2 mgのAFS98を6週間（6～12週齢）腹腔内に隔日投与した。12週齢でマウスを屠殺して粥腫を評価すると、大動脈基部におけるマクロファージ由来の泡沫細胞／脂肪線条病変の面積は、アイソタイプを合わせたラットIgGを投与した対照マウスの約1/3に減少していた。生下時からM-CSFを欠損する op マウスの報告とは異なり、AFS98を投与された $apoE^{-/-}$ マウスでは発育遅滞や血中の単球の減少は認められなかった。次に粥腫形成進行期におけるM-CSF/c-fmsの関与を観察するために、6週齢から高脂肪食を投与して粥腫の形成を促した $apoE^{-/-}$ マウスに、12週齢から6週間にわたりAFS98を投与した。18週齢にて屠殺し粥腫を観察すると、対照マウスと比べ、病変面積および粥腫内のマクロファージ／平滑筋細胞の構成にはほとんど差がなかった。

以上から(1)マクロファージとM-CSF/c-fmsは脂肪線条病変の形成において動脈壁上で重要な働きをしている。(2)M-CSF/c-fms経路の遮断は、少なくとも病変初期相では粥状動脈硬化形成を抑制しうるが、進行病変に対しては抑制効果は顕著でない。(3)M-CSF/c-fmsの機能遮断により、病変特異的に単球／マクロファージ系の細胞群を除去できる可能性があることが示唆された。

以上の研究は粥状動脈硬化の発症および進展機序の解明に貢献し、本症の予防／治療に寄与するところが多い。

したがって本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成10年12月21日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格したものである。