

審査の結果の要旨

氏名 牧野 能久

本研究はドコサヘキサエン酸由来の抗炎症性脂質メディエータである **Resolvin D1** と **Protectin D1 isomer** の、バルーンによる動脈壁擦過・傷害後の内膜肥厚に対する抑制効果について解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 擦過後 3 日目における動脈壁(中膜)への白血球の遊走を抗 **CD45** 抗体を用いて免疫染色することにより評価し、**Resolvin D1**・**Protectin D1 isomer** ともに遊走を抑制することを示した。また **Resolvin D1** と **Protectin D1 isomer** の間で有意差がないことを示した。
2. 擦過後 3 日目における動脈壁(中膜)への単球/マクロファージの遊走を抗 **CD68** 抗体を用いて免疫染色することにより評価し、**Resolvin D1**・**Protectin D1 isomer** ともに遊走を抑制することを示した。また **Resolvin D1** と **Protectin D1 isomer** の間で有意差がないことを示した。
3. 擦過後 3 日目における中膜平滑筋細胞を中心とする動脈壁の細胞分裂・増殖を抗 **Ki67** 抗体を用いて免疫染色することにより評価し、**Resolvin D1**・**Protectin D1 isomer** ともに増殖を抑制することを示した。また **Resolvin D1** と **Protectin D1 isomer** の間で有意差がないことを示した。
4. 擦過後 3 日目における動脈壁の炎症性転写因子である **NFκB** の活性を **ELISA** 法を用いて評価し、**Resolvin D1**・**Protectin D1 isomer** ともに活性を抑制することを示した。また **Resolvin D1** の方がより強く抑制することを示した。
5. 擦過後 14 日目の新生内膜増殖を動脈断面の新生内膜と中膜の面積比を求めることにより評価し、**Resolvin D1**・**Protectin D1 isomer** ともに新生内膜の増殖を抑制することを示した。また **Resolvin D1** と **Protectin D1 isomer** の間で有意差がないことを示した。

以上、本論文はラット頸動脈バルーン擦過モデルにおいて **Resolvin D1** と **Protectin D1 isomer** の尾静脈からの経静脈的投与により、白血球・単球/マクロファージの浸潤、炎症性転写因子である **NFκB** の活性、新生内膜の増殖がいずれも抑制されることを明らかにした。本研究は **Resolvin D1** を尾静脈からの静脈内投与という比較的簡便な方法で投与することにより効果を示すこと、また内膜肥厚抑制効果の有無に関しては未知であった **Protectin** 群の中で **Protectin D1 isomer** が内膜肥厚抑制効果を有することを示した。いずれも将来の臨床応用にむけて重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。