

成果報告書＜概要＞

施設・所属：エモリー大学外科学胸部外科講座

氏名：清水優樹

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 3.A4 1ページでまとめてください。（図表・写真などの貼付を含む、日本語）

急性心筋梗塞を始めとした虚血性心疾患は、生活習慣病の増加、高齢化社会への突入などから、全世界において死亡原因のトップ（WHO 2008 年データ）であり、我が国においても心疾患は3大死因の一つに数えられる（厚生労働省発表の「人口動態統計の概況」によると、平成22年1年間の死亡総数のうち、心疾患は18万9,360人で15.8パーセントを占める）。さらにその罹患率は、今後ますます増加することが予想される。これら虚血性心疾患に対する治療として、早期再還流療法、薬物療法、心臓リハビリテーション療法などの発展や普及により救命率は上昇してきているが、心筋梗塞後の生命予後および生活の質（Quality of life）に対する改善策は、まだまだ現代社会が直面する大きな課題の一つである。それらを克服するには、心筋梗塞をはじめとした虚血性心疾患におけるさらなる病態の検討および解明が必要と考えられる。

リンパ管は血管と同様に全身に広く存在し、生体においては生命活動維持の為に必須の存在といえる（遺伝子欠損によるリンパ管形成不全マウスでは心嚢水貯留などを伴い胎生致死に至る）。また、生後において、これら脈管の機能不全が生じると、リンパ循環が障害され、臓器障害や組織ホメオスターシスの破綻などに至ることが知られている。腎疾患をはじめ、その他の臓器障害における病態の進行に伴う炎症、リンパ管増生および繊維化との密接な関連、あるいは組織修復におけるリンパ管新生の関与は、現在世界中の多くのグループが精力的に研究をされ、その結果が報告され始めてきている。しかしながら、心筋内に存在するリンパ管の局在やその役割について、報告はごく限られたもののみで、里程碑となるような知見は存在しない。また心臓病とリンパ管の関連もほとんどわかっていない。そこで、本研究にて、我々は「心筋梗塞モデルマウスにおける心臓リンパ管の関与」を検討した。

まずは正常心筋内におけるリンパ管の密度および局在を検討するために、マウス左室を採取後、凍結切片を作成し、リンパ管内皮細胞のマーカーである「LYVE1」による標識を用いて免疫染色法にてリンパ管を同定・検討した。リンパ管は（CD31にて標識し同定した）血管と同様に、左室短軸像において一様に存在しているが、その定量評価では微小リンパ管密度は、微小血管密度の10分の1の密度であることが判明した。

次に、実験動物モデルとして、マウス冠動脈左前下行枝を結節して心筋梗塞を作成した。心筋梗塞後、第14病日におけるリンパ管を上記免疫染色法により同定・観察すると（正常である）遠隔領域のリンパ管に比べて「梗塞境界領域に存在するリンパ管は数が増加」しており、また、「リンパ管断面積も優位に拡張している」所見が得られた。これらは心筋梗塞後に心臓リンパ管システムが反応性に変化しているということを示唆している。さらに、心臓リンパ管新生について詳細に検討するためにリンパ管新生促進因子である「VEGF-C」および、その受容体である「VEGFR3」に着目して、タンパク発現量をウエスタンブロット法を用いて定量的に検討した。心筋梗塞後、第7病日までともにその発現量は時間依存性に増加する結果を得られた。すなわち、これらの結果からは「リンパ管新生を誘導する強力な因子が心筋梗塞後に協調して増加」していることが判明した。最後に、細胞周期のS期に取り込まれるBrdUを心筋梗塞後のマウスに投与して、リンパ管内皮細胞は実際に心筋梗塞後反応性に分裂して増加するの否かを確認した。第3病日以降、梗塞領域のリンパ管内皮細胞の核内にBrdUが取り込まれている所見をえた。また、定量評価では少なくとも第7病日までは同所見が時間依存性に増加する結果が得られた。すなわち、「心筋梗塞後、梗塞境界領域を中心としてリンパ管内皮細胞は増殖している」証拠がえられた。

本研究助成期間中に得られた結果の概要は上記であるが、その後2年間の留学継続により、同研究を推進・発展させて、虚血性心疾患モデルマウスにおける治療的リンパ管新生について検討することができた。