

| | |
|---------|---|
| 氏名 | Hasibullah Habibi |
| 学位の種類 | 博士（医学） |
| 学位授与年月日 | 令和3年3月24日 |
| 学位論文名 | Expression and function of fibroblast growth factor 1 in the hypertrophied ligamentum flavum of lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症の肥厚黄色靭帯における fibroblast growth factor 1 の発現と機能) |
| 論文審査委員 | 主査 教授 中村 博亮 副査 教授 池田 一雄 副査 教授 後藤 剛夫 |

論文内容の要旨

【目的】

腰部脊柱管狭窄症は高齢者において歩行障害の原因となる主要疾患である。黄色靭帯の肥厚が狭窄誘因因子であり、組織の線維化が肥厚の原因であることが報告されているが、その分子メカニズムは未だ明らかにされていない。Fibroblast growth factor-1 (FGF-1) は間質性肺炎などの線維化が生じる病態においてその発現が上昇し、線維化に対して抑制的に作用することが知られている。しかし黄色靭帯における発現や機能については明らかにされていない。本研究の目的は黄色靭帯における FGF-1 発現の有無とその機能を明らかにすることである。

【対象と方法】

腰椎手術時に採取した腰部脊柱管狭窄症症例の肥厚黄色靭帯とその他の疾患を有する患者の非肥厚黄色靭帯を用いて、免疫染色及び定量的 PCR にて FGF-1 の発現量を 2 群で比較検討した。また得られた黄色靭帯の初代培養を行い、線維化を促進することが知られている transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) を対照として、FGF-1 が細胞形態に与える影響を crystal violet staining assay にて、また細胞増殖に与える影響を MTT assay にて検討した。さらに筋線維芽細胞への分化マーカーである α -smooth muscle actin (α -SMA) の発現変化を免疫染色及び western blotting にて、また線維化のマーカーである collagen type1 及び type 3 の発現変化を定量的 PCR にて評価した。

【結果】

肥厚黄色靭帯では非肥厚黄色靭帯に比べ有意に FGF-1 の発現量が上昇していることが確認された。また培養細胞を用いた実験では、TGF- β 1 が細胞を増大させ、細胞増殖を促進し、 α -SMA、collagen type1 及び type 3 の発現量を増加させた。一方、FGF-1 は細胞を縮小させ、細胞増殖を抑制し、 α -SMA、collagen type1 及び type 3 の発現量を減少させた。また TGF- β 1 を投与した後に FGF-1 を投与すると、TGF- β 1 によるこれらの影響が総体的に減弱することが判明した。

【結論】

腰部脊柱管狭窄症患者の肥厚黄色靭帯において FGF-1 の発現量が上昇していることが判明した。また線維化に促進的に働く TGF- β 1 に対して、FGF-1 は抑制的に作用することが明

らかとなった。これらの結果から、FGF-1 が黄色靭帯の肥厚を抑制する作用を有することが判明した。

論文審査結果の要旨

腰部脊柱管狭窄症は高齢者において歩行障害の原因となる主要疾患である。黄色靭帯の肥厚が主たる原因であるが、その分子メカニズムは未だ解明されていない。Fibroblast growth factor-1 (以下 FGF-1) は間質性肺炎などの線維化が生じる病態において発現が上昇し、線維化抑制作用を有することが知られている。しかし黄色靭帯における発現や機能については明らかにされていない。本研究の目的は、黄色靭帯における FGF-1 発現の有無とその機能を明らかにすることである。

腰椎手術時に採取した腰部脊柱管狭窄症例の肥厚黄色靭帯と他疾患症例の非肥厚黄色靭帯を用いて、免疫染色及び定量的 PCR にて FGF-1 の発現量を両群間で比較した。また黄色靭帯細胞の初代培養を行い、FGF-1 が細胞増殖に与える影響を MTT assay にて、細胞形態に与える影響を crystal violet staining assay にて検討した。さらに筋線維芽細胞への分化マーカーである α -smooth muscle actin (α -SMA) の発現変化を免疫染色にて、また線維化のマーカーである collagen type1 及び type 3 の発現変化を定量的 PCR にて評価した。この際、繊維化を促進することが知られている transforming growth factor beta1 (以下 TGF- β 1) を単独投与、あるいは TGF- β 1 投与後に FGF-1 を投与して、同様の検討を行った。

肥厚黄色靭帯では非肥厚黄色靭帯に比べ有意に FGF-1 の発現量が高いことが免疫染色及び定量的 PCR にて確認された。また培養細胞を用いた実験では、TGF- β 1 により細胞増殖が促進され、細胞が増大し、 α -SMA、collagen type1 及び type3 の発現量が増加した。一方、FGF-1 は細胞増殖を抑制し、細胞を縮小させ、 α -SMA、collagen type1 及び type3 の発現量を減少させた。また TGF- β 1 投与後に FGF-1 を投与すると、TGF- β 1 によるこれらの影響が減弱することが判明した。

以上の研究結果から、腰部脊柱管狭窄症患者の肥厚黄色靭帯において FGF-1 の発現量が上昇していることが判明した。同時に線維化に促進的に働く TGF- β 1 に対して、FGF-1 は抑制的に作用することが明らかとなった。本研究は腰部脊柱管狭窄症において黄色靭帯肥厚の予防や新治療法の開発を行う上で重要な知見であり、その臨床的意義は大きい。よって本研究は博士 (医学) の学位を授与されるに値するものと判定された。