

## 審査の結果の要旨

氏名 今井 靖

本研究は、血管の恒常性や病態形成に関与する血管作動物質の一つであるアドレノメデュリン(AM)の血管に対する保護作用を明らかにするため、発生工学の手法を用いて遺伝子改変マウスを作成し解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 血管特異的な過剰発現を得るために血管内皮に強発現するエンドセリン1に着目し、その前駆体のpreproendothelin-1のプロモーターの下流にAM cDNAをつないだ導入遺伝子を用いて血管特異的にAMを過剰発現するトランスジェニックマウスを作成した。ノーザンブロットおよび免疫組織学的検討により主として血管系におけるAMの過剰発現が得られていることが確認された。
2. AM過剰発現マウスは野生型に比較して有意に低い血圧を呈し、AMは慢性的な過剰発現下においても代償されずに降圧因子として作用することが示された。
3. AM過剰発現マウスおよび野生型マウスにカフモデルを用いて血管障害を惹起させ、反応性新生内膜肥厚に対する影響を評価し、AM過剰発現マウスにおいて新生内膜形成が有意に抑制されることが示された。新生内膜および中膜のBrdU取り込み率の評価から、AM過剰発現マウスにおいて血管平滑筋の細胞増殖が抑制されることが示された。また、このAM過剰発現による血管保護作用はNO合成酵素の阻害物質であるN<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine methyl esterの投与により消失することから、その保護作用は主としてNOを介していることが示された。
4. 高脂血症により惹起される動脈硬化に対するAM過剰発現の血管保護作用を検討する

ために、著しい高脂血症を来たし動脈硬化が生じるApolipoprotein E欠損マウス(ApoEKO)とAM過剰発現マウスとを交配し、AM過剰発現/ApoE欠損マウス(AMTg/ApoEKO)を得た。AMTg/ApoEKOマウスおよびApoEKOマウスに高脂血症食負荷を行ったところ、負荷前および負荷後の脂質分画には両群で有意差を認めなかったが、AMTg/ApoEKOマウスにおいてApoEKOマウスに比較して有意に動脈硬化巣形成が抑制されることが示された。

5. ApoE欠損マウスでは内皮機能障害が存在することが従来より知られているが、AMの過剰発現により内皮機能障害が改善するか否かを明らかにするため、大動脈リング標本を用いて血管拡張能を比較した。アセチルコリン投与による内皮依存性血管拡張反応はAMTg/ApoEKOマウスにおいてApoEKOマウスに比較して有意に良好であったが、sodium nitroprusside投与による内皮非依存性血管拡張反応では有意差を認めず、AM過剰発現により、高脂血症により惹起される内皮機能障害から血管が保護されることが示された。

以上、本論文は血管特異的にAMを過剰発現する遺伝子改変マウスを作成し解析することで、生体におけるAMの降圧作用の他、血管障害・動脈硬化から血管を保護する作用があることを明らかにした。特にAMの血管障害に対する作用はin vitroの系において血管内皮細胞・血管平滑筋細胞に対する薬理作用についての研究を数篇認めるのみで、in vivoの研究はほぼ皆無に等しく、当研究はAMの血管における病態生理の解明、血管障害・動脈硬化に対する臨床応用につながる非常に貢献度の高い研究であり、学位の授与に値するものと考えられる。