

## 審査の結果の要旨

氏名 大池裕美子

本研究は、心血管疾患における、Nitric Oxide (NO) の重要性が認識されるに伴い、NOS の活性を調節すると考えられている ADMA および DDAH の生理的ないし病態における役割を明らかにするために行われたものであり、下記の結果を得ている。

1. 動脈硬化の早期病変として、血管内皮細胞の機能異常があり、障害をもつ血管内皮細胞は NO の産生 および放出が減少し、内皮依存性血管拡張反応が低下するといわれている。一方、ADMA は、血管病変進展と深く関わる加齢、高血圧、糖尿病などの動脈硬化危険因子を有する患者では、血中濃度が上昇することなどが、報告されており、ADMA が、Risk Factor による血管内皮機能低下の一因になっている可能性がある。動脈硬化を促進されている睡眠時無呼吸症候群 sleep apnea syndrome (SAS) が注目されており、これまで内皮依存性血管拡張反応の低下が報告されているが、血中 ADMA 濃度の検討はなされていない。そこで、病態を改善するとされている持続陽圧呼吸療法 nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) 療法の影響を検討した。その結果、睡眠時無呼吸症候群において、nCPAP 治療により、病態（無呼吸、低酸素）を改善するだけでなく、血管内皮機能（%FMD）も改善を認め、さらに、睡眠時無呼吸症候群において、血中 ADMA 濃度と血管内皮機能が負の相関を示すことより、nCPAP 後の血管内皮機能の改善において、血中 ADMA 濃度の低下の関与が示唆される。

2. 動脈硬化の危険因子により内皮機能異常が存在する状況では、脱分化し合成型となった血管平滑筋細胞が新生内膜において増殖すると考えられ、NO は、新生内膜肥形成を抑制すると報告されている。前項での検討において、ある状況下における血管内皮機能異常と血中 ADMA 濃度に相関が認められることが示されたが、新生内膜形成における ADMA の役割に関する報告は少ない。また、この ADMA を加水分解する酵素 DDAH の新生内膜における役割は全く知

られていない。そこで、本研究では、血管平滑筋細胞の脱分化と DDAH の発現の相関を検討した。その結果、DDAH I, II は、血管平滑筋細胞において脱分化の程度となんらかの関連性がある可能性があり、新生内膜形成に対して、抑制的に働く可能性があると考えられる。

3. 血管病変進展と深く関わる加齢、高血圧、糖尿病などの動脈硬化危険因子を有する患者では、ADMA の血中濃度が上昇していることが報告され、高血圧の発症に血管内皮機能の障害が関与し、ある種の降圧治療により、血管内皮機能が改善すると言われている。この機序として、NOS 活性が関与していると考えられているため、NOS 活性を調節する ADMA の関与に関して検討を行った。その結果、Angiotensin II の高血圧モデルラットにおいて、血中 ADMA 濃度の上昇が認められ、一方、DOCA 食塩高血圧モデルラットにおいては、血中 ADMA 濃度の変動が認められない。さらに、SHR と WKY において血中 ADMA 濃度に差が認められないことが示された。

本論文は、NOS の活性を調節すると考えられている ADMA および DDAH の、動脈硬化、高血圧における生理的ないし病態における役割を明らかにした。本研究は、ADMA/DDAH 系と動脈硬化の関連の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位授与に値するものと考えられる。