

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 井上 真也

本研究は血管内ステント内再狭窄の発生メカニズムを明らかにするため、ウサギ頸動脈再障害モデルを作製し、そこにステント留置を行い病理学的に検討したものであり、下記の結果を得ている。

ウサギ総頸動脈を 2F Fogarty catheter で障害し再障害モデルを作製し、28 日後同部位に 3mm 径の Palmaz-Schatz stent を留置したものをステント留置群とし、3mm 径の coronary dilation catheter を用い血管拡張を行ったものをバルーン拡張群として、この 2 群について比較した。障害後 28 日目の血管をコントロールとし、ステント留置・バルーン障害後 2, 7, 14, 28 日目の血管について検討した。

1. ステント留置後では増殖している内膜細胞は内膜の内腔面で主に認められ、それは 28 日目まで持続して認められた。一方、バルーン拡張後では増殖内膜細胞がコントロールに対し有意に多く認められたのは 2 日目のみであった。ステント留置後の増殖細胞陽性率はバルーン拡張後に比較し、7 日目から 28 日目まで有意に高値を示していた。
2. 走査型電子顕微鏡所見では、ステント留置後の血管内腔面に炎症細胞の浸潤が 14 日目まで認められた。

ステント留置群とバルーン拡張群との相違として、ステント留置後の血管はバルーン拡張後に比べ内膜細胞増殖能が遷延している事が示された。また、増殖している内膜細胞が内腔面で主に認められることから、増殖因子を内腔面に求めることができ、炎症細胞からの何らかの因子が増殖を引き起こしている可能性があると考えられた。

3. 大量のマクロファージがステント支柱間の内膜内に帯状に認められ、マクロファージ index は 28 日目まで徐々に増加しバルーン留置群と比較してどの時点でも有意に高く認められた。
4. zymogram を用いたプロテアーゼ活性を分析では、urokinase plasminogen activator(UPA)活性の延長と matrix metalloproteinase(MMP)-9 の活性の延長がステント留置後の血管に認められた。

ステント留置後に MMP-9 と UPA 活性の延長が認められたことからステント

留置後では細胞の遊走もステント内再狭窄に重要な役割を果たすと考えられ、その細胞の遊走はマクロファージの浸潤が関与している可能性が考えられた。

5. 透過型電子顕微鏡を用いた細胞外マトリックスの検討では、ステント留置後の内膜においてプロテオグリカンがバルーン群とコントロールに比べ多量に出現していた。一方、他のマトリックス成分はステント留置後もバルーン拡張後も変化は見られなかった。

ステント留置後の細胞外マトリックスについては、著明に増加しているプロテオグリカンが重要な役割を果たしていると考えられた。

以上、本論文はステント留置後の特異な病理学的所見を提示したものであり、ステント留置後再狭窄の原因究明に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。