

審査の結果の要旨

氏名 河合順介

本研究はアドレノメデュリン(AM)遺伝子ノックアウトマウスにおけるカフ被包モデルおよびアデノウイルスベクターによる AM の過剰発現等を用い血管作動性物質アドレノメデュリンの抗酸化作用およびこれを介しての抗動脈硬化作用の解析を試みたものであり下記の結果を得ている。

1. 大腿動脈カフ被包処置により内膜増殖を来したがその程度は AM^{+/+}マウスに比べて AM^{+/-}マウスで著明であった。
2. 大腿動脈カフ被包部位の AM 発現を調べたところ AM^{+/+}マウスに比べて AM^{+/-}マウスで低下していた。
3. 大腿動脈カフ被包部位に AM を過剰発現させると、内膜増殖は抑制されたがその抑制の程度は AM^{+/+}マウスに比べて AM^{+/-}マウスで著明であり、AM 過剰発現後の大腿動脈カフ被包処置による内膜増殖は両方のマウスで同程度であった。
4. 大腿動脈カフ被包血管における活性酸素の産生を測定すると AM^{+/+}マウスに比べて AM^{+/-}マウスの方が著明であった。
5. AM^{+/+}マウスマウスにおける大腿動脈カフ被包血管における活性酸素産生の亢進は *ex vivo* の系で AM 添加により濃度依存性の抑制を受けた。
6. スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)類似物質 TEMPOL の投与

により大腿動脈カフ被包血管における活性酸素産生は抑制されたが、その程度は AM^{+/+}マウスに比べて AM^{+/-}マウスで著明であった。

7. SOD 類似 TEMPOL 投与により大腿動脈カフ被包処置による内膜増殖は抑制されたが、その抑制の程度は AM^{+/+}マウスに比べて AM^{+/-}マウスで著明であり、TEMPOL 投与後の大腿動脈カフ被包処置による内膜増殖は同程度となった。
8. 大腿動脈カフ被包血管においては特に内皮と外膜で p67 phox の発現亢進を認めたが、その程度は AM^{+/+}マウスに比べて AM^{+/-}マウスで著明であった。

以上、本論文はマウス大腿動脈カフモデルにおける組織学的変化および化学発光による酸化ストレスの測定などから、これまで未知に等しかった血管平滑筋細胞におけるアドレノメデュリンの抗酸化作用およびこれを介しての抗動脈硬化作用の解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。