

審査の結果の要旨

氏名 保科克行

本研究は腹部大動脈瘤(AAA)に対する抑制因子として、血行動態の与える影響を中心に検討したものである。ラットのエラスターゼ注入 AAA モデルを作製し、それに血行動態を改変させる手技を加え、また遺伝子導入を行って瘤径を比較した。またそれぞれの機序を検討するため、組織学的に大動脈壁細胞数を比較し、細胞外マトリックスの遺伝子発現の比較を行った。以上によって、高血流すなわち Wall Shear Stress(WSS)の増加によって瘤が抑制され、また損傷を受けた後の大動脈壁細胞の増殖が瘤抑制に関与していることが示された。

1. 大腿動静脈シャントの作製および片側腸骨動脈の結紮という二種類の血行動態改変を加えた。前者によって腹部大動脈内の流速については WSS、および壁運動については Relative Wall Strain(RWS)を、血圧を変動させることなく増加させることができた。後者は WSS のみを、他のパラメータを変化させることなく減少させた。これをエラスターゼ注入モデルのラットに作製したところ、7 日目の瘤径がコントロール群に比べて前者は有意に小さく、後者は有意に大きくなっていることが示された。エラスターゼ注入後の大動脈壁を組織学的に検討したところ、前者では内皮細胞および平滑筋細胞の増殖が後者と比較して有意に認められ、細胞構築自体が瘤形成に対し防止的に働くことが示された。PDGF や VEGF およびその受容体の mRNA の発現は、前者で有意に多く認められたことも WSS 増加が細胞増殖に関与している証左となった。MMP(matrix metalloproteinases)の発現は Zymography で比較したが、瘤が抑制された群で大きかった。MMP の果たす役割は、瘤形成の過程でどのような位置を占めるのかは不明であるが、本モデルではシャントなどの血行動態変化とそれに伴うリモデリングの影響が大きいと思われ、単純に完成された人 AAA との比較は難し

いと考えられた。

2. 血行動態の改変、すなわち WSS もしくは RWS の上昇が瘤抑制に果たす機序として、大動脈壁細胞の増殖による構築が大きく影響していることが上記の実験によって示された。そこで、electroporation を用いて直接大動脈壁に遺伝子導入を試みた。すなわち細胞増殖に関与する遺伝子(basic fibroblast growth factor: bFGF)を導入し壁構築を改変することで瘤が抑制されるのではないかという仮説をたてた。ラット AAA モデルに対し、エラストラーゼ注入後に bFGF プラスミドを血管内に貯留し、electroporation をかけて遺伝子導入を行い、7 日目に瘤径を比較した。コントロールとして LacZ プラスミドを用いた。bFGF 導入群ではコントロール群より有意に瘤径が抑制されることが示された。組織学的検索では、内皮細胞数に差はなかったものの、平滑筋細胞数および BrdU 染色細胞は多く認められ、大動脈壁細胞増殖自体が瘤形成抑止に関与していることが示唆された。また、定量 PCR において、MMP-9 の発現が bFGF 群で少なく認められ、人 AAA 同様に MMP の関与も示唆された。

以上本論文は、腹部大動脈瘤の抑制に関し、WSS などの血行動態変化が大きく関与していることを示した。また、大動脈壁細胞構築が、細胞増殖という形で保たれることがその機序の一つであると考えられた。腹部大動脈瘤形成の機序は未だ解明されておらず、種々の薬剤の臨床応用も効果をあげていない。本研究は局所の血行動態および細胞構築という新たな視点から腹部大動脈瘤拡張抑制の可能性を示唆したもので、学位の授与に値するものと考えられる。