

## 審査の結果の要旨

氏名 山本 哲史

本研究は心臓移植患者の長期予後に大きく関与する冠動脈硬化のメカニズムを明らかにするため、マウスの腹部異所性心移植モデルを用いて、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)投与による冠動脈硬化への影響の解析を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. 心移植の7日前よりマウスに ARB を投与したところ、移植後 30 日での冠動脈病変が有意に抑制された。この傾向は動脈径の大小にかかわらず認められた。candesartan(1mg/kg/day)投与では血圧が低下したが、valsartan(10mg/kg/day)投与では血圧は変化しなかった。このことより ARB は血圧には依存せずに冠動脈病変抑制作用を持つことが示唆された。
2. 移植 30 日後に摘出した移植心の病理所見は、軽度の炎症細胞浸潤から出血を伴う心筋壊死まで様々な程度の拒絶状態を呈しており、拒絶スコアは ARB 投与の有無で差はなかった。冠動脈の肥厚内膜は主として  $\alpha$ -SMA 陽性細胞と CD45 陽性細胞で構成されていた。
3. 移植 14 日後の移植心を免疫染色施行したところ、炎症細胞(CD45,F4/80)や接着因子(ICAM-1,VCAM-1)、サイトカイン(TGF  $\beta$  1,MCP-1)の局在には ARB 投与により差を認めなかった。また IL-6 血中濃度を ELISA 法により測定したが移植 14、30 日後とも ARB 投与による影響は認めなかった。
4. 移植 14 日後にレシピエントマウスの末梢血中より白血球を分離し、bFGF と PDGF-BB の存在下に培養したところ、培養 4 日目には一部の細胞で紡錘形の形態変化を認めた。培養 8 日目に細胞を固定し抗  $\alpha$ -SMA 抗体にて染色したところ、ARB 投与群で陽性細胞数が有意に減少していた。これは ARB 投与により、

レシピエント循環血液中の平滑筋前駆細胞数が減少していることを示唆していると考えられた。

5. マウス大腿骨より採取した骨髄細胞から全 RNA を抽出し、RT-PCR を施行したところ、アンジオテンシン II タイプ 1 受容体(AT<sub>1</sub>R)の発現を認めた。ARB 投与が骨髄細胞中の AT<sub>1</sub>R をブロックすることで移植後動脈硬化の病因に関与する骨髄由来の平滑筋前駆細胞の遊走や分化を抑制している可能性が示唆された。

以上、本論文はマウス腹部異所性心移植モデルにおいて、ARB を用いた AT<sub>1</sub>R のブロックより移植後冠動脈硬化の進行が抑制され、同時にレシピエント循環血液中で平滑筋前駆細胞が減少していることを明らかにした。本研究はこれまで十分に解明されず、有効な治療法が確立していない移植後動脈硬化の原因解明と、その予防法を考える上で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。