

審査の結果の要旨

氏名 山崎正雄

アドレノメデュリン (adrenomedullin) はヒトの褐色細胞腫抽出液から降圧作用をもつペプチドとして 1993 年に単離同定されたが、血管拡張作用以外にもさまざまな生理作用を持つことが知られている。本研究はカフモデルを用いてアデノウイルスを介して血管外膜側にアドレノメデュリン遺伝子を過剰発現させアドレノメデュリンの *in vivo* における細胞増殖に及ぼす作用を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. アドレノメデュリン遺伝子を導入したカフ障害大腿動脈では 5 日後に血管外膜に強くアドレノメデュリンの発現を認めた。この発現はさらに強まり 14 日後には外膜だけでなく中膜、内膜にも認められた。
2. アドレノメデュリン遺伝子を導入したカフ障害血管では中膜において 2、5、14 日後の DNA 合成が有意に減少していた。
3. アドレノメデュリン遺伝子導入血管ではカフ群に比し内膜/中膜比が 14 日後で 40%、28 日後で 51%減少していた。 β ガラクトシダーゼ遺伝子導入群では内膜/中膜比はカフ群と有意差はなかった。
4. カフ障害 7 日後の血管局所のサイクリック AMP (cAMP) 量に関してシャム手術群、カフ群、 β ガラクトシダーゼ遺伝子導入群、アドレノメデュリン遺伝子導入群の 4 群間で比較したが、アドレノメデュリン遺伝子導入群が他の群に比し有意に高値であり、他の 3 群間に有意差はなかった。
5. カフ障害 14 日後にラット大腿動脈を採取し、血管内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) と誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) に対する免疫染色を行った。血管内膜での eNOS の発現はカフ障害血管においてシャム手術血管に比し低下していた。アドレノメデュリン遺伝子を導入したカフ障害血管では内膜増殖は抑制され、かつ低下していた内膜における eNOS の発現も回復していた。iNOS の発現はカフ障害血管では増殖した内膜および中膜で亢進していた。アドレノメデュリン遺伝子を導入したカフ障害血管では、中膜および外膜において iNOS の発現がさらに亢進していた。

ラット大腿動脈のカフ障害による内膜増殖は、内膜における eNOS の発現の低下を伴っていることが本研究で示された。さらに、アドレノメデュリン遺伝

子を導入することにより内膜における eNOS と中膜、外膜における iNOS の発現が増加し内膜増殖が有意に抑制されることが示された。アドレノメデュリン遺伝子を過剰発現することにより cAMP 依存性経路だけでなく eNOS による NO 依存性経路を通して細胞増殖を抑制し、内膜増殖を抑制した可能性が考えられる。本研究は血管平滑筋の増殖性疾患に対してアドレノメデュリンによる治療の可能性を示唆するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。