

審査の結果の要旨

氏名 高橋 政夫

本研究は血管炎症において重要な役割を演じている **angiotensin II (Ang II)** と **tumor necrosis factor- α (TNF- α)** の協調的な促進作用をラット血管平滑筋細胞 (**rVSMCs**) 及び **Wistar** ラットの血管傷害モデルで検討したものであり、以下の結果を得ている。

1. **rVSMCs** において **Ang II** は **monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)** の mRNA の発現を促進し、その効果は **valsartan** 前投与にて抑制された。**TNF- α** も同様に **MCP-1** 発現を促し、**TNF- α receptor** に対する **dominant negative mutant** を発現する **adenovirus (AdTNFR Δ C)** を感染させておくとその効果は抑制された。また、**Ang II** と **TNF- α** を投与すると、それぞれ単独投与に比較して、相乗的な発現増強が認められた。
2. **N-acetylcystein (NAC)** を前投与した上での **Ang II** と **TNF- α** による **MCP-1** 発現は有意に抑制された。また **apocynin (NADPH oxidase 阻害剤)** あるいは、**rotenone (mitochondrial respiratory chain における oxidase 阻害剤)** をそれぞれ前投与すると有意に **Ang II** と **TNF- α** による **MCP-1** 発現を抑制した。そしてこの **apocynin** と **rotenone** を同時に投与すると、**NAC** 前投与と同程度に **MCP-1** 発現を抑制した。
3. 同様に **rVSMCs** において、**Ang II** と **TNF- α** はそれぞれ単独で **reactive oxygen species (ROS)** 産生を増加させ、**Ang II** と **TNF- α** 同時刺激を行うと、**ROS** 産生は単独刺激より強く誘発され、相乗的に増強された。**apocynin** と **rotenone** をそれぞれ別に前投与しておくと、**Ang II** と **TNF- α** による **ROS** 産生を抑制し、**NAC** 前投与も **ROS** 産生を抑制した。**apocynin** と **rotenone** を同時に前投与すると、**ROS** の産生は **NAC** と同程度に抑制された。以上より **rVSMCs** において **Ang II** と **TNF- α** による **ROS** 産生と **MCP-1** の発現は、相乗的に増強されたことが示された。また、**ROS** 産生阻害剤 (**apocynin**、**rotenone**、**NAC**) は、**Ang II** と **TNF- α** による **ROS** 産生と **MCP-1** の発現を有意に抑制することが示された。
4. **in vivo** では **rat** 大腿動脈傷害モデルにて検討しており、新生内膜の形成及びマクロファージの浸潤は **control** に比較して、**valsartan (Val)** 投与で有意に抑制された。**AdGFP** 感染は **control** 群と比較して有意な差は認めなかったが、**AdTNFR Δ C** 感染では新生内膜の形成、及びマクロファージの浸潤は有

意に抑制された。**Val** 投与と **AdTNFR Δ C** 感染を同ラットに行うと、新生内膜形成及びマクロファージの浸潤はより著明に抑制された。**NAC** 投与も同様に有意に抑制された。ラットの血圧はいずれも血圧に有意な差は認められなかった。大腿動脈の **MCP-1** の発現は、**control** と比べ **Val** 投与、**NAC** 投与で有意に抑制された。また、**AdTNFR Δ C** 感染は **MCP-1** の発現において有意な抑制を認めた。また、**val** 投与と **AdTNFR Δ C** 感染を同ラットに行うと、**MCP-1** の発現は単独投与、または感染に比べ有意に低下した。以上より *in vivo* の血管傷害モデルでは、内因性 **Ang II** と **TNF- α** 両者抑制をすると、新生内膜の形成とマクロファージの浸潤と **MCP-1** の発現が単独抑制に比較して有意に抑制された。

以上、本論文は **Ang II** と **TNF- α** は、少なくとも一部は **ROS** 産生と **MCP-1** の発現を介して血管炎症を促進することが示された。**Ang II**、**TNF- α** 単独での作用に比べ、両者の存在では協調的に作用し血管炎症を進めることが示された。本研究はレニン-アンジオテンシン系抑制では不十分な血管炎症抑制作用が得られず、これにサイトカイン抑制を併用し、血管炎症をより強く抑制した結果を得た。これらより今後抗サイトカイン療法が血管炎症、動脈硬化軽減に対して有効な手段となりえることが考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。