

[課程-2]

### 審査の結果の要旨

氏名 木村 公一

本研究は、疫学研究にて強い関連が指摘されている高ホモシステイン血症と心血管疾患に関して、高ホモシステイン血症による直接的な血管および心臓への障害機序ならびにその治療法について検討したものであり、下記の結果を得ている。

- 1) 血管障害ラットモデルにおいて、高ホモシステイン血症は血管の酸化ストレスを亢進させ、血管内皮機能の障害をきたすことが示された。
- 2) 血管のバルーン障害ラットモデルにおいて、高ホモシステイン血症は新生内膜形成を亢進させ、再内皮化の障害をきたすことが示された。
- 3) いずれの結果も強い抗酸化作用をもつプロブコールを内服させることで抑制されることが示された。高ホモシステイン血症による血管障害には酸化ストレスが関与しており、抗酸化作用をもつ薬が治療選択肢の一つとなることが示唆された。
- 4) 一方で心臓障害ラットモデルにおいても、高ホモシステイン血症は心臓の酸化ストレスを亢進させ、心筋間質へのコラーゲン沈着、心筋線維化をきたすことが示された。
- 5) 心筋線維化に伴い、左室内圧測定ならびに超音波検査によって左室拡張能および収縮能が低下し心肥大をきたす傾向が示された。
- 6) 分子生物学的機序の解析によると、高ホモシステイン血症はラット心におけるサイトカイン形質転換増殖因子(TGF  $\beta$  1)、ならびにその下流にある Collagen1 および Fibronectin の mRNA 発現を亢進させた。
- 7) 心筋線維芽細胞を用いた *in vitro* の検討によっても、培地へのホモシステイン添

加刺激は TGF  $\beta$  1 と Collagen1 の発現を亢進させた。これらの変化は抗酸化剤を同時添加することで抑制されることも合わせて示された。高ホモシステイン血症による心障害にも酸化ストレスが関与しており、それは血管障害と独立におこることが示された。

8) TGF  $\beta$  1 カスケードの上流に位置すると報告されている Egr1(初期増殖応答因子)の発現もホモシステイン刺激により亢進を認め、抗酸化剤で抑制された。

9) ホモシステインが心不全を惹起する一連の機序(高ホモシステイン血症→心臓酸化ストレス亢進→Egr1 発現亢進→TGF  $\beta$  1 発現亢進→Collagen1 発現亢進→コラーゲン沈着・心臓線維化→心機能障害)が本研究により明らかにされ、これらの反応は抗酸化薬の同時投与により抑制されることが示された。

以上、本論文は高メチオニン血症を伴う酸化ストレスが心血管障害をきたすことを明らかにし、心障害の分子生物学的機序ならびに、プロブコールがこれらの心血管障害を抑制する治療薬の一つになりうることを初めて示したものである。高ホモシステイン血症は一般人口の数%にのぼるため本研究の臨床的意義とその影響範囲は大きく、学位の授与に値するものと考えられる。