

審査の結果の要旨

氏名 佐藤倫彦

本研究は近年再生医療の分野にて注目を浴びつつある皮下脂肪由来幹細胞 (ASC) の組織修復作用、とくに傷害血管修復作用に着目し、ラットの大動脈に冠動脈ステントを留置するモデルを使用して、そのステント留置後の治癒促進効果を、再内皮化促進効果を指標として評価したものであり、下記の結果を得ている。

1. ASCをEGM-2MV (endothelial growth factor-2MV) を培地として温度感受性培養皿で培養して得られた細胞シートを、ベアメタルステント (BMS) 留置後のラット大動脈に外膜側から投与し、14日後の再内皮下率をエバンスブルー染色にて評価したところ、ASC投与にて対照群と比較して有意な再内皮化率の促進効果が示された ( $0.76 \pm 0.10$  vs.  $0.40 \pm 0.16$ ,  $p < 0.001$ , 各 $n=6$ )。一方で28日後の再内皮化率は対照群も良好な再内皮化を認めるため有意な群間差は無くなった。

2. 薬剤溶出性ステント (DES) 留置モデルでも同様の評価を行い、14日後にてASC投与にて対照群よりも有意な再内皮化率の促進効果が示された ( $0.55 \pm 0.15$  vs.  $0.32 \pm 0.11$ ,  $p < 0.05$ , 各 $n=4$ )。しかしBMS留置時と比べてその効果はやや限定的であった。

3. ASC投与による新生内膜抑制効果の有無をBMS留置28日後のステント切片にて検討した。新生内膜 (Intima) と中膜 (Media) の面積比 (I/M比) を計算し、1mm毎の切片の平均値を算出した結果、ASC投与にて対照群と比較して新生内膜の有意な抑制効果がもたらされることが示された (I/M比は $0.41 \pm 0.01$  vs.  $0.54 \pm 0.02$ ,  $p < 0.01$ , 各 $n=4$ )。

4. ASC投与による抗炎症作用の有無を検討するため、BMS留置14日後のステント切片を1mm毎に顕微鏡にて観察し、stent strut周囲に浸潤が認められる炎症細胞の数を4段階 (0~3) のスコア値により半定量化した結果、ASC群における炎症スコア値は対照群に比べて有意な低下を認め ( $1.10 \pm 0.06$  vs.  $1.58 \pm 0.11$ ,  $p < 0.05$ , 各 $n=4$ )、ASC投与により炎症細胞浸潤の抑制効果がもたらされることが示された。

5. EGM-2MVで培養されたASCが多量に分泌するアドレノメデュリン (AM) に着目し、AMの遺伝子を発現するAdenovirus (Ad-AM) をBMS留置後の血管内腔に投与し、Ad-GFPを投与する群と比較してその効果を検証した結果、14日後の再内皮化率はAd-AM群に

においてAd-GFP群に比べて有意に高値であり ( $0.62 \pm 0.10$  対  $0.42 \pm 0.06$ 、 $p < 0.05$ 、各  $n=4$ )、AMによる再内皮化促進効果が示された。

以上、本論文はASCの投与がステント留置血管に対して治癒促進効果（再内皮化促進効果）をもたらし、同時に新生内膜抑制効果と炎症細胞浸潤抑制効果を併せてもたらすことを示した。またASCの主要な外分泌サイトカインであるAMが同様にステント留置血管に対して再内皮化促進効果をもたらすことも示した。これまでバルーン傷害血管に対するASCやAMの効果は報告されているが、ステント留置血管に対する効果については未知であった。本論文はこの点を明らかにし、これからの冠動脈ステント留置術におけるASCの臨床応用にむけて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。