

氏名	は 羽 生 道 弥
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1787 号
学位授与の日付	平 成 14 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	VCAM-1 expression precedes macrophage infiltration into sub- endothelium of vein grafts interposed into carotid arteries in hyper- cholesterolemic rabbits - a potential role in vein graft atherosclerosis. (冠動脈バイパス静脈グラフトにおける VCAM-1 の発現と動脈硬化の進展に 関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 武 藤 誠 教 授 米 田 正 始

### 論 文 内 容 の 要 旨

虚血性心疾患に対する外科治療として静脈グラフトを用いた冠動脈バイパス術は確立された術式である。しかし、静脈グラフトの開存率は術後1年では80~90%であるが、術後10年では50%と決して満足いくものではない。グラフト閉塞の原因として、短期においては血栓が、中期においては内膜肥厚が、長期においては動脈硬化の進展があげられる。静脈グラフトの長期開存率を改善させるためには静脈グラフトの硬化動脈についての理解を深めることが不可欠である。

動脈における動脈硬化の進展過程では、最も初期の段階で血管内皮細胞に VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1) が発現し、単球・マクロファージの血管内皮細胞への接着および内皮下への侵入集簇に関与して重要な役割をはたしていることが明らかになっているが、静脈グラフトの動脈硬化においては未だ不明な点が多い。本研究では、高脂血症と正脂血症のウサギ頸動脈の静脈グラフト置換モデルを用いて、動脈血流中に置かれた静脈グラフトの血管内皮細胞における VCAM-1 の発現と新生内膜へのマクロファージの侵入集簇の様式を経時的に調べ、両者の関係について検討を加えた。

体重 3 kg の雄性日本白色ウサギ59羽を以下の2群に分類し、頸静脈による頸動脈の静脈グラフト置換術を施行した。H群 (31羽): 術前4週間から0.3%コレステロール添加食を開始し、術後も継続したもの。N群 (28羽): 全期間を通して普通食を投与したもの。各群とも術後2, 4, 6, 8, 10および24週めに免疫組織化学染色を行い、VCAM-1 およびマクロファージを同定した。また、静脈グラフトの血管内皮細胞に占める VCAM-1 陽性率を VCAM-1 positive endothelial score と定義して静脈グラフトの VCAM-1 の発現を検討した。

組織学的検討では、内膜肥厚は術後4週目以降N群に比しH群において有意に顕著で ( $p < 0.05$ )、約3倍であった。また、マクロファージは、N群では全期間を通してほとんど認められなかったのに対し、H群では術後4週目以降新生内膜に著明な集簇を認めた。さらにH群の新生内膜を表層部の血管内皮下層とより深部の層に分けてマクロファージの分布を検討したところ、マクロファージは術後6週目までは新生内膜深部に集簇し、特に術後2, 6週目では血管内皮下層にはマクロファージは認められなかった。術後初期のマクロファージはグラフトの外膜側から侵入したかのように思われ、動脈における動脈硬化と大きく異なる点であった。術後8週目以降は血管内皮下層に急激な集簇が認められた。また、VCAM-1 の発現は、H群、N群ともに術後2週目から認められ、術後6週目がピークであった。VCAM-1 positive endothelial score は術後4, 6週目でN群に比しH群において有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。また、H群においては術後2週目にはグラフトの内皮細胞に VCAM-1 の発現は認められたが、マクロファージはまだ認められなかった。さらに血管内皮下層に限ってみればマクロファージの集簇は術後8週目から始まるのに対し、VCAM-1 の発現のピークはより早く術後6週目であった。高脂血症下では静脈グラフトの VCAM-1 の発現がマクロファージの内皮下層への集簇に先行し、静脈グラフトの動脈硬化の進展に関与していると思われた。

以上より静脈グラフトにおける VCAM-1 の発現を制御することにより、早期の段階でグラフトの動脈硬化を予防しうる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、高脂血症と正脂血症のウサギ頸動脈の静脈グラフト置換モデルを用いて、動脈血流中に置かれた静脈グラフトの血管内皮細胞における VCAM-1 の発現と新生内膜へのマクロファージの集簇の様式を経時的に検討された。

内膜肥厚は正脂血症群に比し高脂血症群で有意に顕著で約3倍であった。マクロファージは正脂血症群では全期間ほとんど認められなかったのに対し、高脂血症群では、術後6週目までは新生内膜深部に集簇し、術後8週日以降は新生内膜浅部（血管内皮下層）にも急激な集簇が認められた。マクロファージは術後初期にはグラフトの外膜側から侵入したかのように思われ、動脈における動脈硬化と大きく異なる点であった。VCAM-1 の発現は高脂血症群が正脂血症群に比し有意に高値であった。また、高脂血症群においては術後2週目には静脈グラフトの内皮細胞に VCAM-1 の発現が認められたがマクロファージはまだ認められなかった。さらに血管内皮下層に限ってみればマクロファージの集簇は術後8週目から始まるのに対し、VCAM-1 の発現のピークはより早く術後6週目であった。

以上の研究は高脂血症下では静脈グラフトの VCAM-1 の発現がマクロファージの血管内皮下層への集簇に先行し、静脈グラフトの動脈硬化の進展に関与していることを初めて明らかにしたもので、冠動脈バイパス術における静脈グラフトの長期開存率の改善に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成14年3月15日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。