

氏 名	ふる かわ ゆたか 古 川 裕
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 1866 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Angiotensin II receptor antagonist TCV-116 reduces graft coronary artery disease and preserves graft status in a murine model; a comparative study with captopril (アンジオテンシンⅡタイプ1レセプター遮断による移植後冠動脈硬化症モデルマウスの冠動脈病変抑制効果に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 伴 敏 彦 教 授 眞 崎 知 生 教 授 篠 山 重 威

論 文 内 容 の 要 旨

心臓移植は難治性重症心不全の究極的な治療法といえる。免疫抑制療法の進歩により心臓移植後の急性期予後は著しく改善したが、長期予後規定因子として移植後冠動脈硬化症 (GCD) が問題となっている。GCD は免疫系による組織傷害後の過修復と考えられることから、機械的な血管傷害後の再狭窄に関与するとされるレニン・アンジオテンシン系 (RAS) の抑制が免疫学的な血管傷害による GCD の形成・進行に及ぼす効果を検討した。

[方法] (1) マウス GCD モデル: 7-9 週齢の雄の DBA/2 マウス (H-2^d) の心臓を B10.D2 マウス (H-2^d) の腹腔内に移植した。移植心の生着は触診と心電図により確認し、拒絶は心拍の消失をもって判断した。移植後の組織所見の経時変化を観察するため術後 7, 14, 28, 70 日目の移植心の組織学的検討を行った。(2) 治療: マウスには手術当日よりアンジオテンシン・タイプ 1 セレプター (AT1R) 拮抗薬 TCV-116 10 mg/kg, アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 captopril 100 mg/kg, または vehicle を 1 日 1 回経口投与した。(3) Graft Status の評価: 手術後 70 日目の移植心の Graft Status は摘出前の触診による拍動の強さと開腹時の色調によりスコア化した。(4) 冠動脈病変・心筋病変の評価: 摘出した移植心は心室最大径で作製した切片に elastic van Gieson (EVG) 染色, Masson's trichrome (MT) 染色を施行, EVG 標本で接眼レンズ格子を用い冠動脈の内膜面積, 中膜面積を計測, 以下の式に従い内膜占拠率を算出した。また線維化病変については MT 標本を用い左室線維化率を算出した。

内膜占拠率 = (内膜面積 / 内膜面積 + 中膜面積) × 100 (%)

左室線維化率 = (間質及び血管周囲線維化病変面積 / 左室断面積)
× 100 (%)

[結果] (1) 移植心生存率: 同系移植心は全て 70 日目まで生存した。異系移植心は対照群では 7/10 が生存したのに対し, TCV-116 投与群では 9/10, captopril 投与群では 8/10 が存在したが各群間に有意差は認めな

かった (Mann-Whitney *U* test)。②70日目の移植心は対照群に比し、TCV-116 投与群で良好な状態に保たれていた。③病理組織所見の経時変化：移植後7日目の異系移植心の血管周囲から間質には高度の細胞浸潤がみられたが内膜増殖は認めず、14日目には顕著な血管炎の所見とともに内膜への単核球の接着像や軽度の内膜肥厚を認めた。28日目の異系移植心では急性の炎症反応は減弱化していたが内膜肥厚は進行し、70日目の冠動脈にはより高度な GCD が観察され、心筋組織の線維化も認めた。これらの組織所見は同系移植心にはみられなかった。④TCV-116 による治療効果：70日目の対照群の内膜占拠率 $45.2 \pm 7.6\%$ 、左室線維化率 $53.9 \pm 6.9\%$ に対し、TCV-116 治療群ではそれぞれ $31.2 \pm 8.2\%$ ($p < .001$ vs 対照群; ANOVA) と $31.2 \pm 5.4\%$ ($p < .01$)、captopril 治療群では $33.7 \pm 7.0\%$ ($p < .005$) と $33.3 \pm 7.2\%$ ($p < .05$) と、慢性期異系移植心の GCD と心筋の線維化の進行を有意に抑制した。

〔考察〕非 MHC 抗原の異なるマウス間での移植心では早期の急性拒絶反応に続き GCD、心筋の線維化といった慢性拒絶反応が観察された。このモデルにおいて ACE 阻害薬だけでなく AT1R 拮抗薬も GCD の進行を抑制し移植心の組織所見を改善したことから RAS は GCD の進行に対し促進的な役割を担っていると考えられた。

論文審査の結果の要旨

心臓移植後の長期予後改善のために移植後冠動脈硬化症 (GCD) の治療法の開発が必須である。本研究では GCD の発症・進行におけるレニン・アンジオテンシン系 (RAS) の役割を検討した。

7-9 週齢の雄の DBA/2 マウスの心臓を B10.D2 マウスの腹腔内に移植し、アンジオテンシン II タイプ 1 レセプター拮抗薬 TCV-116 10 mg/kg、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 captopril 100 mg/kg、または vehicle を 1 日 1 回経口投与した。70日目の移植心には高度の冠動脈硬化病変と心筋組織の線維化の慢性拒絶を示す所見がみられた。内膜占拠率 (内膜面積 / 内膜面積 + 中膜面積)、左室線維化率 (間質及び血管周囲線維化病変面積 / 左室断面積) で評価すると、対照群の $45.2 \pm 7.6\%$ と $53.9 \pm 6.9\%$ に比し、TCV-116 治療群で $31.2 \pm 8.2\%$ ($p < .001$ vs 対照群) と $31.2 \pm 5.4\%$ ($p < .01$)、captopril 治療群で $33.7 \pm 7.0\%$ ($p < .005$) と $33.3 \pm 7.2\%$ ($p < .05$) と有意に抑制され、RAS は GCD の進行に促進的な役割を有すると思われた。

以上の研究は移植後冠動脈硬化症の病因・病態の解明に貢献し、その治療法の開発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 9 年 1 月 20 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。