



Title	Endothelial dysfunction in the early stage of atherosclerosis precedes appearance of intimal lesions assessable with intravascular ultrasound
Author(s)	真野, 敏昭
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39853">https://hdl.handle.net/11094/39853</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	ま 真 の 野 とし 敏 あき 昭
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 4 0 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科内科系専攻
学 位 論 文 名	Endothelial dysfunction in the early stage of atherosclerosis precedes appearance of intimal lesions assessable with intravascular ultrasound (早期動脈硬化血管における血管内皮機能障害出現時期の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 井 上 通 敏  (副査) 教 授 松 沢 佑 次    教 授 荻 原 俊 男

## 論 文 内 容 の 要 旨

### (目的)

動脈硬化血管では血管内皮機能障害が生じ、虚血性心疾患などの病態に深く関与している。例えば血管内皮機能障害、とりわけ血管内皮依存性弛緩反応の低下は、冠攣縮性狭心症の発症や運動時の相対的心筋虚血の誘因となるとされている。しかし、血管の形態学的変化を *in vivo* で正確に反映する画像診断法が確立していないため、動脈硬化の形態学的変化と血管内皮機能低下の関係については明らかではない。従来より行われている血管造影での動脈硬化病変評価は必ずしも病理組織学的異常を反映していないことは知られており、最近、*in vivo* での血管病変の鋭敏な検出法として、血管内エコー法が開発された。本法では高周波の超音波探触子を用いることにより、従来の血管造影法では検出し得なかった様な微小な動脈硬化病変を検出することが報告されている。

本研究の目的は、現在臨床的に用いることができるものとしては最も病変検出能に優れていると考えられる血管内エコー法を用いて、早期動脈硬化血管において、血管内エコー法で検出可能な病変と組織学的異常の出現時期の一致性、および *in vivo* での血管内皮依存性弛緩反応低下の出現時期との関係について実験的動脈硬化モデルを用いて明らかにすることである。

### (方法)

対象は雄性家兎22羽。6羽は1%コレステロール含有食にて2週間飼育 (hypercholesterolemia group, HC), 8羽は8週間飼育 (atherosclerosis group, AS) した。通常食飼育した8羽を正常対照 (normal control, N) とした。加齢の影響を少なくするため、すべて計測時に20週令となるようにした。それぞれについて食餌プロトコル前後での血中コレステロール値の測定を行った。家兎は全身・局所麻酔下に、大腿動脈よりカニューレーションし、X線透視下に Intertherapy 社製血管内エコープローブ (3.9Fr, 25MHz) を腹部大動脈横隔膜直下まで挿入した。この位置で血管内エコー像を観察し、動脈硬化病変の有無を観察した後、エコープローブ上流より血管内皮依存性弛緩反応物質であるアセチルコリンを0.05 (低濃度), 0.5 (中濃度), 5 (高濃度)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で動注し、血管内腔面積の変化を評価した。次に血管内皮非依存性弛緩物質であるニトログリセリンを5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で動注し、同様の計測を行った。各計測時点での、動脈圧、心拍数を同時に記録した。すべての計測終了後、血管内エコー観察部位の大動脈を摘出し、組織学的検討を行った。

### (成績)

1) 血中コレステロール値は、高コレステロール食開始後 2 週間の段階で、すでに1000mg/dl 近くまで上昇したが、その後は 8 週までそれほど上昇は認められなかった。血管内エコー観察部位での光顕組織像では H C 群では特に変化を認めなかったが、A S 群では全例で部分的な脂肪蓄積を伴うわずかな内膜肥厚が認められた。血管内エコー像では、N 群、H C 群では病変を認めず、また A S 群では組織学的に内膜病変が認められたにもかかわらず、血管内エコー像では病変は検出されなかった。

2) アセチルコリン、ニトログリセリン動注により 3 群とも動脈圧はわずかに減少し、心拍数は増加したが、その変化率には 3 群間で有意差は認められなかった。低濃度アセチルコリン動注により、N 群のみで血管内腔面積が増大した ( $7.9 \pm 2.3\%$ )。中濃度アセチルコリン動注により N 群、H C 群で血管内腔面積の増大が認められたが ( $14.1 \pm 3.7\%$ ,  $11.7 \pm 3.5\%$ )、A S 群では変化は認められず、逆に高濃度動注により血管内腔面積は減少傾向を示した ( $-3.8 \pm 3.7\%$ ,  $p < 0.05$  vs N)。

一方、ニトログリセリン動注により 3 群ともに血管内腔面積は同程度に増大した。以上 A S 群でのみ in vivo の血管内皮依存性弛緩反応の低下が認められた。

(総括)

1) 高コレステロール血症による家兎の早期動脈硬化モデルにおいて、血管内皮依存性弛緩反応は、血管内エコー法では検出し得ないような微小な内膜病変の存在する段階で、すでに障害されていた。

2) 著明な高コレステロール血症が存在しても、内膜病変が認められない様な段階では、in vivo の血管内皮依存性弛緩反応の低下は認められなかった。

今回の検討から、動脈硬化血管の in vivo 評価には、血管造影、血管内エコー法などによる形態学的評価のみでは不十分であり、血管内皮依存性弛緩反応などの機能的評価も必要であると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

動脈硬化血管における血管内皮機能障害は、動脈硬化に起因する種々の病態における重要な要因である。しかし動脈硬化血管の形態学的異常と in vivo の内皮機能障害の出現時期についての評価は確立していない。

本論文は、高コレステロール血症による動脈硬化モデル動物において、in vivo で検出可能な病変および組織学的異常の出現時期と、in vivo の血管内皮依存性弛緩反応低下の出現時期を比較・検討したものである。その結果は、早期動脈硬化血管の in vivo の形態学的異常の出現以前に機能的異常が出現することを示しており、血管機能評価の重要性を示唆し、かつ機能異常出現の機序にたいする重要な知見を示したものである。

以上より学位論文に値するものとする。