

Title	Intraoperative Transfection of Vein Grafts With the NF $\kappa$ B Decoy in a Canine Aortocoronary Bypass Model : A Strategy to Attenuate Intimal Hyperplasia
Author(s)	新谷, 卓司
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/43868">http://hdl.handle.net/11094/43868</a>
DOI	
rights	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

氏 名	新 谷 卓 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 7 4 2 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 1 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	Intraoperative Transfection of Vein Grafts With the NF $\kappa$ B Decoy in a Canine Aortocoronary Bypass Model : A Strategy to Attenuate Intimal Hyperplasia (冠血行再建術における静脈グラフト新生内膜病変に対する核酸医薬治療)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松 田 暉  (副査) 教 授 妙 中 義 之 教 授 金 田 安 史

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目 的]

冠血行再建術 (CABG) において、大伏在静脈グラフトは動脈系に適用した際に生じる新生内膜肥厚による内腔の狭窄により、動脈グラフトに比べ遠隔期における開存率が劣ることが報告されている。一方、臨床において、大伏在静脈グラフトは今なお多用されており、その開存率の向上は重要な課題であるが、未だ有効な手段は見出されていない。

血管病変進展の機序としては、術後 4 週間以内に形成される新生内膜肥厚とそれに引き続いて起こる動脈硬化性病変の発現に好中球やマクロファージの浸潤と血管中膜平滑筋細胞の脱分化増殖が深く関与していることが明らかにされており、一方、転写因子 NF  $\kappa$  B は、好中球やマクロファージ走化因子、接着因子の発現制御に重要な役割を果たすことが報告されている。よって、NF  $\kappa$  B の活性化を抑制することにより、CABG に用いた静脈グラフトにおける新生内膜肥厚の形成やそれに続く動脈硬化の抑制による静脈グラフト病変の進展抑制の可能性が示唆される。

本研究においては、大型犬を用いた CABG モデルにおいて、術中にアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド“NF  $\kappa$  B decoy”を圧導入法にて静脈グラフトの血管壁へ導入し、冠循環下における静脈グラフトの新生内膜肥厚、中膜平滑筋細胞の脱分化増殖に対する NF  $\kappa$  B decoy の抑制効果を検討することを目的とした。

#### [方 法]

体重 20 kg 程度の雑種犬を用い、全身麻酔下にてその伏在静脈グラフトを心拍動下に下行大動脈と左前下行枝の間にバイパスする形で自家移植した CABG モデルを作製した。なお、scrambled decoy および NF  $\kappa$  B decoy (40  $\mu$  mol/L) は、20 分間、200 mmHg の圧を加えて術中に静脈グラフトに導入した。静脈グラフトへの decoy の圧導入効率は 77  $\pm$  20% であった。

術後 4 週後に静脈グラフトを摘出して、scrambled decoy 圧導入群 (SD 群 n=5) と NF  $\kappa$  B decoy 圧導入群 (ND 群 n=5) の 2 群間において、CABG における静脈グラフトの新生内膜形成および中膜平滑筋細胞の増殖につき病理

組織学的手法を用いて比較検討した。新生内膜形成の観察にはヘマトキシリン-エオジン染色およびマッソン-トリクローム染色を用い、そして、中膜平滑筋細胞の増殖の観察には $\alpha$ -アクチン染色ならびに PCNA 染色の免疫学的組織染色の手法を用いた。

#### [成績]

平均新生内膜面積は SD 群 :  $2.63 \pm 1.00 \text{ mm}^2$  に対し ND 群 :  $0.88 \pm 0.66^* \text{ mm}^2$  と ND 群において有意な内膜肥厚の抑制が観られた ( $*p < 0.05$ )。また、PCNA 染色より算出した PCNA index (SD 群  $56 \pm 24\%$ 、ND 群  $13 \pm 4^*\%$   $*p < 0.05$  vs. SD 群) より、ND 群中膜における細胞増殖は SD 群に比べて抑制されていた。さらに、 $\alpha$ -アクチン染色においては、SD 群に比し ND 群中膜における平滑筋細胞の増殖抑制が観察された。

#### [総括]

1. 大型動物 (イヌ) において、その伏在静脈グラフトを用いた CABG モデルを作成し、術中に静脈グラフトへ scrambled decoy (SD 群) もしくは NF $\kappa$ B decoy (ND 群) を導入して新生内膜増殖に対する NF $\kappa$ B decoy の有効性を比較検討した。
2. SD 群に比べ ND 群の新生内膜肥厚は有意に抑制された。  
また、PCNA 染色より算出された PCNA index から、ND 群中膜における細胞増殖の有意な抑制が認められた。さらに、 $\alpha$ -アクチン染色では、SD 群に比べ ND 群において中膜平滑筋細胞の増殖抑制が観察された。
3. 以上より、静脈グラフト新生内膜肥厚病変に対する NF $\kappa$ B decoy の抑制効果が示された。

### 論文審査の結果の要旨

本論文に示された研究は、冠血行再建術後の静脈グラフト新生内膜肥厚病変の発症機序に炎症が寄与していることに着目し、その一因と考えられる NF $\kappa$ B を抑制することで、静脈グラフト新生内膜病変の軽減を試みたものである。

大型犬における冠血行再建術モデルにおいて、術中に静脈グラフトへ NF $\kappa$ B の結合部位に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド “NF $\kappa$ B decoy” の圧導入を施行し、新生内膜肥厚病変に対する NF $\kappa$ B decoy の抑制効果を検討した結果、術後 4 週間後の静脈グラフトにおける平均新生内膜面積は SD 群 :  $2.63 \pm 1.00 \text{ mm}^2$  に対し ND 群 :  $0.88 \pm 0.66^* \text{ mm}^2$  と ND 群において NF $\kappa$ B decoy 導入による有意な新生内膜肥厚の抑制が認められた ( $*p < 0.05$ )。また、PCNA 染色より算出した PCNA index (SD 群  $56 \pm 24\%$ 、ND 群  $13 \pm 4^*\%$   $*p < 0.05$  vs. SD 群) より、SD 群に比し ND 群中膜における細胞増殖の抑制が示され、 $\alpha$ -actin 染色においては、ND 群中膜における平滑筋細胞の増殖抑制が観察されている。

以上より、本研究においては、NF $\kappa$ B decoy を静脈グラフトに圧導入することにより、新生内膜肥厚病変の抑制が得られることを明らかにしており、今後冠血行再建術の遠隔成績を向上させうる可能性のある意義深い研究であり、学位に値する研究と考えられる。