

Title	Reduced Pulsatility Induces Periarteritis : Role of the Local Renin-Angiotensin System
Author(s)	大瀧, 千代
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53920
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	大 瀧 千 代
論文題名 Title	(総合タイトル) Reduced Pulsatility Induces Periarteritis: Role of the Local Renin-Angiotensin System (拍動減少による動脈炎の誘導と局所レニン-アンギオテンシンの関与) (主論文1) Reduced Pulsatility Induces Periarteritis in Kidney: Role of the Local Renin-Angiotensin System (拍動減少による腎臓における動脈炎の誘導と局所レニン-アンギオテンシンの関与)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕 The need for pulsatility in the circulation during long-term mechanical support has been a subject of debate. We compared histologic changes in calf renal arteries subjected to various degrees of pulsatile circulation in vivo. We addressed the hypothesis that the local renin-angiotensin system may be implicated in these histologic changes.</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Sixteen calves were implanted with devices giving differing degrees of pulsatile circulation: 6 had a continuous flow left ventricular assist device (LVAD); 6 had a continuous flow right ventricular assist device (RVAD); and 4 had a pulsatile total artificial heart (TAH). Six other calves were histologic and immuno-histochemical controls. In the LVAD group, the pulsatility index was significantly lower (0.28 ± 0.07 LVAD vs 0.56 ± 0.08 RVAD, vs 0.53 ± 0.10 TAH; $P < 0.01$), and we observed severe periarteritis in all cases in the LVAD group. The number of angiotensin II type 1 receptor-positive cells and angiotensin converting enzyme-positive cells in periarterial areas was significantly higher in the LVAD group (angiotensin II type 1 receptor: 350 ± 139 LVAD vs 8 ± 6 RVAD, vs 3 ± 2 TAH, vs 3 ± 2 control; $P < .001$; angiotensin-converting enzyme: 325 ± 59 LVAD vs 6 ± 4 RVAD, vs 6 ± 5 TAH, vs 3 ± 1 control; $P < .001$).</p> <p>〔総括(Conclusion)〕 The reduced pulsatility produced by a continuous flow LVAD implantation induced severe periarteritis in the kidneys. The local renin-angiotensin system was up-regulated in the inflammatory cells only in the continuous flow LVAD group.</p>	

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	大瀧千代
論文題名 Title	(総合タイトル) Reduced Pulsatility Induces Periarteritis: Role of the Local Renin-Angiotensin System (拍動減少による動脈炎の誘導と局所レニン-アンギオテンシンの関与) (主論文2) Periarthritis in Lung From a Continuous-Flow Right Ventricular Assist Device: Role of the Local Renin-Angiotensin System (定常流型右心補助人工心臓による肺動脈炎と局所レニン-アンギオテンシンの関与)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 We previously reported renal arterial periarteritis after implantation of a continuous-flow left ventricular assist device in calves. The purpose of the present study was to investigate whether the same periarteritis changes occur in the intrapulmonary arteries after implantation of a continuous-flow right ventricular assist device (CFRVAD) in calves and to determine the mechanism of those histologic changes.	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Ten calves were implanted with a CFRVAD for 29 ± 7 days, and we compared pulmonary artery samples and hemodynamic data before and after CFRVAD implantation prospectively. Results. After implantation, the pulsatility index (pulmonary arterial pulse pressure/pulmonary arterial mean pressure) significantly decreased (0.88 ± 0.40 before vs 0.51 ± 0.22 after; $p < 0.05$), with severe periarteritis of the intrapulmonary arteries in all animals. Periarterial pathology included hyperplasia and inflammatory cell infiltration. The number of inflammatory cells positive for the angiotensin II type 1 receptor was significantly higher after implantation (7.8 ± 6.5 pre-CFRVAD vs 313.2 ± 145.2 at autopsy; $p < 0.01$). Serum angiotensin-converting enzyme activity significantly decreased after implantation from 100% to $49.7 \pm 17.7\%$ at week 1 ($p = 0.01$). Tissue levels of angiotensin-converting enzyme also demonstrated a significant reduction (0.381 ± 0.232 before implantation vs 0.123 ± 0.096 at autopsy; $p = 0.043$).	
〔総括(Conclusion)〕 Periarteritis occurred in the intra-pulmonary arteries of calves after CFRVAD implantation. The local renin-angiotensin system (not the angiotensin-converting enzyme pathway) plays an important role in such changes.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 大瀧 千代

	(職)	氏名
論文審査担当者	主査	大阪大学教授 藤野 裕士
	副査	大阪大学教授 坂田 泰史
	副査	大阪大学教授 森下 意一

論文審査の結果の要旨

本論文は後ろ向き研究と前向き研究からなる、定常流型補助人工心臓が生体に与える影響についての論文である。補助人工心臓は、拍出型から定常流型にする事による小型化と我が国における心臓移植の症例数の伸び悩みにより、その使用が増加している。しかしながら定常流化によるに脈圧が減少もしくは消失による生理的変化についての研究は少ない。

申請者らのグループは定常流型補助人工心臓を慢性装着後の動脈炎様の組織変化を観察し、同血管周囲に集積した炎症細胞にアンジオテンシンⅡタイプⅠ受容体 (ART1) の発現を確認している。申請者らはこの組織変化に局所レニンアンジオテンシン系の関与を示唆している。この仮説に則れば定常流型人工心臓使用患者に関してはアンジオテンシンⅡのタイプⅠ受容体ブロッカーを併用すべきであるという新しい治療方法の提案につながる。

今後の臨床研究を含めた研究の継続が重要であるが、この論文での炎症細胞内でのART1の発現の確認は今後の心不全患者の治療方針に関わる重要な発見であり、本論文は学位授与に値すると考えられる。