

氏名(生年月日)	イワ 石 見	ヨウ 陽
本 籍		
学 位 の 種 類	博士 (医学)	
学 位 授 与 の 番 号	甲第 389 号	
学 位 授 与 の 日 付	平成 17 年 3 月 18 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)	
学 位 論 文 題 目	Effect of hydrophilic statin, pravastatin, on vasculogenic property of endothelial progenitor cells (血管内皮前駆細胞による血管発生に対する親水性スタチン (プラバスタチン) 投与の影響)	
主 論 文 公 表 誌		
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 笠貫 宏 (副査) 教授 岡野 光夫, 岩本 安彦	

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

いくつかの種類の脂溶性 HMG-CoA reductase inhibitor (スタチン) は、ヒトにおいて血管内皮前駆細胞 (EPC) を増加させ、動物モデルにおいては下肢虚血を改善させることが報告されている。一方で、親水性スタチンであるプラバスタチンの EPC に対する作用は未だ明らかではない。本研究の目的は、プラバスタチンが EPC に取り込まれ、EPC の血管発生作用に影響を与えるかどうかを明らかにすることである。

#### 〔対象および方法〕

in vitro の実験系においては、健常ヒト末梢血より単核球を分離し、EPC 培養条件で 1 週間培養を行ったものを使用した。培養した EPC に対し [<sup>14</sup>C] プラバスタチンを加えて 1 時間インキュベートし、プラバスタチンの取り込みをシンチレーションカウンターで計測した。Modified Boyden Chamber 法により、EPC に対するプラバスタチンの遊走能増強効果を、DAPI 染色および ELISA 法によりアポトーシス抑制効果をそれぞれ検証した。in vivo においては、EPC culture assay 法によりマウス末梢血中に動員された EPC 量を測定し、Hindlimb ischemia model を用いて、プラバスタチンによる血流改善効果をレーザードップラーで計測した。

#### 〔結果〕

in vitro において、EPC は陰性コントロールと比較し、プラバスタチンを有意に細胞内に取り込んだ (EPC vs HepG2 : 29.15 ± 2.80 vs 7.82 ± 0.47, p < 0.0001)。またプラバスタチンは EPC の遊走能を増強させ (Pravastatin vs Vehicle : 29.7 ± 2.8 vs 19.7 ± 2.1, p < 0.01), アポトーシス抑制効果を示した (Pravastatin vs Vehicle : 0.66 ± 0.07 vs 1.01 ± 0.08, p < 0.0001)。in vivo においても、プラバスタチンは末梢血の EPC 量を経時的に増加させ (days 5 and days 14 : 1.3 ± 0.07 and 1.5 ± 0.12 in fold increase, p < 0.05), 下肢虚血改善作用を示した (Pravastatin vs Vehicle : 0.88 ± 0.06 vs 0.68 ± 0.07 at days 14)。

#### 〔考察〕

本研究において、親水性スタチンであるプラバスタチンが、EPC 内に取り込まれ、その血管形成作用を増強することが示された。EPC 内取り込みのメカニズムとしては未知の担体の存在や、受動拡散によるものが考えられるがさらなる研究が必要である。また、EPC の増殖能に対しては変化を及ぼさないなど、脂溶性スタチンとは異なる作用を持つことから、EPC 内シグナルについても脂溶性スタチンで知られている系 (PI3K/Akt pathway) 以外の系を介している可能性が示唆される。

### 〔結論〕

本研究により、プラバスタチンは EPC により取り込まれ、in vitro では遊走能・アポトーシス抑制効果を示し、in vivo においては末梢血中の EPC 動員促進および下肢虚血改善効果を示すことが明らかになった。

### 論 文 審 査 の 要 旨

脂溶性 HMG-CoA reductase inhibitor（スタチン）は、ヒトにおいて血管内皮前駆細胞（EPC）を増加させ、動物モデルにおいては下肢虚血を改善させることが報告されているが、親水性スタチンであるプラバスタチンの EPC に対する作用は未だ明らかではない。本研究では、プラバスタチンによる EPC の血管発生作用への影響を検討した。

健常ヒト末梢血より単核球を分離し、EPC 培養を行い本剤の取り込みを計測した。遊走能増強効果、アポトーシス抑制効果を検討した。EPC 量を測定し、Hindlimb ischemia model を用いて、血流改善効果をレーザードッパーで計測した。親水性スタチンであるプラバスタチンは、EPC の増殖能に対しては脂溶性スタチンとは異なる作用を持ち、EPC により取り込まれ、in vitro では遊走能・アポトーシス抑制効果を示し、in vivo においては末梢血中の EPC 動員促進および下肢虚血改善効果を示すことを明らかにした。