

0410

重症拡張型心筋症における弾力ストッキングの効果：胸部電氣的アドミタンス法を用いた検討

金沢大学医学部 音羽勘一

湯淺豊司・篠崎法彦・佐伯隆広・長井英夫・小林健一

金沢大学医学部保健学科 高田重男

金沢大学工学部人間・機械工学科 山越憲一・中川原 実

【目的】重症拡張型心筋症では、収縮障害とともに拘束性心筋障害がみられ、うっ血の治療により容易に低心拍出量状態となり起立性低血圧をきたす。そこで今回、新しいタイプの弾力ストッキングを作成し、重症拡張型心筋症の起立耐性、自覚症状に及ぼす影響を検討した。【方法】NYHA III,IV度の拡張型心筋症患者8名(66±7歳)を対象とした。一回拍出量の連続的測定は、胸部電氣的アドミタンス法を用いた非観血測定により行った。弾力ストッキング(S)着用前後で頭部挙上tilt試験を70度で10分間行い、血行動態諸指標を測定した。また、装着前後の自覚症状の変化をアンケート調査した。【結果】安静仰臥位での一回拍出量は、S着用により48±13から59±16ml/beatへ有意に増加した。また、tilt試験時の一回拍出量はS着用前44±13ml/beatへ低下したが、S着用後61±11ml/beatと不変であった。収縮期血圧は、S着用により102±9から113±6mmHgに有意に上昇したが、tiltによる収縮期血圧の低下度には変化はみられなかった。S着用による自覚症状の変化では、下肢の冷感と起立性めまいの改善が全例にみられた。【総括】重症拡張型心筋症患者における弾力ストッキングの着用は、一回拍出量を増加させることにより起立耐性をもたらしADLの向上に有用と思われた。

0412

新規酸化LDL受容体LOX-1のヒト動脈硬化病変における発現

京都大学大学院医学研究科 片岡大治

久米典昭・南 学・森脇秀明・北 徹

【目的】動脈硬化病変の発症、進展には酸化変性をうけたLDLが重要な役割を担うことが知られている。LOX-1は血管内皮細胞から同定された新規酸化LDL受容体であるが、今回我々はヒトLOX-1に対する特異的モノクローナル抗体を作製し、ヒト動脈硬化病変における発現を検討した。【方法】抗ヒトLOX-1モノクローナル抗体はリコンビナントヒトLOX-1細胞外ドメインをマウスに免疫して作製した。頸動脈内膜剥離術を行った21症例の手術摘出標本を早期病変の部分と進行病変の部分の2つに分けた計42標本及び心臓外科手術の際に摘出した正常大動脈2標本につきRT-PCRと免疫組織染色を行った。【結果】LOX-1の発現が正常大動脈ではほとんど認められず、動脈硬化病変では亢進していることがRT-PCRと免疫組織染色で確認された。LOX-1の血管内皮細胞における発現は進行病変よりも早期病変において顕著にみられた。LOX-1は内膜の新生血管内皮細胞においても発現がみられた。また内皮下に浸潤したマクロファージや内膜に遊走した平滑筋細胞でもLOX-1が発現することが示された。【結論】LOX-1は動脈硬化病変、特に早期病変の内皮細胞で発現が亢進しており、動脈硬化病変初期における内皮細胞の活性化、機能障害に関与していることが示唆された。LOX-1は動脈硬化病変内膜に存在するマクロファージや平滑筋細胞にも発現しており、これらの細胞の泡沫化にも関与することが考えられた。

0411

LDL受容体ファミリー遺伝子LR11の動脈硬化巣における発現調節について

千葉大学医学部第二内科 武城英明

平 晃一・疋田 稔・伊東尚浩・高橋和男・小林淳二・斎藤 康

【目的】LDL受容体遺伝子ファミリーは、リポ蛋白代謝における役割に加え、近年、動脈硬化進展にともなう血管壁構築細胞での発現の機能的意義が注目されている。我々が同定したLR11は、新たなモザイク構造を示し、LDL受容体に加え、神経接着分子および細胞内蛋白輸送受容体との類似構造を有する。今回、動脈硬化におけるLR11の役割を解明するために、実験的動脈硬化モデルを用いてその発現調節を検討した。【方法】実験的動脈硬化は、ウサギコレステロール負荷またはラットバルーンカテーテル法を用い摘出動脈よりmRNA抽出または凍結切片を作成した。培養平滑筋細胞はウサギ大動脈中膜より explant法により調製した。mRNA発現解析は、RT-PCR法、RNase protection assay法、RNA blotおよびin situ hybridization法、受容体蛋白はWestern blot法により行った。【結果】LR11mRNAはコレステロール負荷後の動脈硬化形成およびバルーンカテーテル処理後の内膜肥厚形成と共にその発現が亢進した。LR11mRNAおよび蛋白は、主に内膜肥厚部平滑筋細胞に局在していた。さらに、LR11は培養平滑筋細胞において、細胞の増殖依存性に発現亢進を示した。LR11は血清添加により発現が増大し、マクロファージ培養上清を加えることによりさらに亢進がみられた。【総括】LR11は、動脈硬化巣において発現亢進し、特に平滑筋細胞の増殖に関与する可能性がある。

0413

TGF-βによる新規酸化LDL受容体LOX-1の発現調節

京都大学大学院医学研究科成人・老年病病態学 南 学

久米典昭・片岡大治・森本将史・森脇秀明・北 徹

【目的】我々は培養血管内皮細胞より新規酸化LDL受容体LOX-1を同定し、炎症性サイトカイン(TNF-α)やシヤエストレスによるその発現誘導を報告してきた。さらにヒト動脈硬化巣では内皮細胞のみならず内膜平滑筋細胞やマクロファージにもLOX-1の強い発現を認めることを見いだした。一方TGF-βは細胞の分化、増殖、遊走等に関与する多機能サイトカインで、プラーク形成や安定化にも深く関わると考えられる。今回TGF-βによるLOX-1の発現調節を検討した。【方法】培養ウシ大動脈内皮細胞(BAEC)、大動脈平滑筋細胞(BASMC)をTGF-β1(0.1-10ng/ml)で刺激し、免疫ブロット、ノザンブロットにてLOX-1の発現を評価した。またactinomycinDによる前処置下に刺激を行い、転写レベルの発現調節を検討した。さらにマウス腹腔より採取したマクロファージをTGF-β1で刺激し、ノザンブロットにてLOX-1の発現を評価した。【結果】TGF-β1は濃度依存性(1ng/mlで最大)にBAEC、BASMCでのLOX-1の蛋白(各々4.2倍、2.8倍)およびmRNA(4.9倍、3.0倍)の発現を誘導した。発現は刺激後蛋白で8時間後、mRNAで4時間後がピークであった。ActinomycinDでde novoのRNA合成を阻害するとTGF-β1による発現誘導は完全に抑制され、転写レベルの発現調節が示唆された。マウス腹腔マクロファージでも同様にTGF-β1は濃度、時間依存性(10ng/ml、4時間後で最大)にLOX-1の発現を誘導した。【総括】TGF-βはプラークを構成する各細胞でLOX-1の発現を著名に誘導し、酸化LDLによる細胞機能変化に関与し、プラーク形成や脆弱化に関与することが示唆された。