

田爪 宏和氏の学位論文審査の要旨

論文題目

腹部大動脈瘤におけるアンジオポエチン様因子2の機能解明

(Roles of Angiotensin-like protein 2 in pathogenesis of abdominal aortic aneurysm)

腹部大動脈瘤 (abdominal aortic aneurysm; AAA) は、その組織学的所見から血管壁における慢性炎症の関与が指摘されているが、詳細な瘤形成の機序については未解明な部分が多い。アンジオポエチン様因子2 (Angiotensin-like protein 2; Angptl2) は、肥満、関節リウマチ、癌などの慢性炎症を基盤とした病態の発症・進展に強く関与することが近年明らかになっている。本研究の目的は、AAA 患者切除組織および Angptl2 遺伝子欠損マウスを用いて、AAA の疾患形成における Angptl2 の意義を明らかにすることである。

AAA 患者切除組織を免疫組織染色および定量 RT-PCR 法を用いて、Angptl2 の発現と局在および炎症性サイトカインの遺伝子発現について検討した。また野生型および Angptl2 遺伝子欠損マウスを用いて、塩化カルシウム塗布による AAA モデルを作製し、瘤のサイズや組織像・炎症性サイトカインの遺伝子発現および matrix metalloproteinase (MMP) -9, 2 の活性について検討した。さらに、野生型および Angptl2 遺伝子欠損マウスの骨髄移植後、AAA モデルを作製し解析した。最後に Angptl2 遺伝子欠損マウスの腹腔マクロファージ (MΦ) における炎症性サイトカインおよび MMP-9 の発現・活性を検討した。

AAA 患者の瘤部血管壁に浸潤した MΦ に一致して Angptl2 の発現を認めた。瘤部においては非瘤部に比べ MΦ の浸潤が有意に増加し、Angptl2 および炎症性サイトカインの発現、MMP-9, 2 活性において有意な上昇を認めた。Angptl2 遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスと比べ瘤形成が抑制されるとともに、炎症性サイトカインおよび MMP の発現・活性が有意に低下していた。さらに野生型マウスに遺伝子欠損マウスの骨髄移植を行った群では瘤形成が抑制されたが、遺伝子欠損マウスに野生型マウスの骨髄移植を行った群では瘤形成が抑制されなかった。遺伝子欠損マウスの腹腔 MΦ は、炎症性サイトカインおよび MMP-9 活性の抑制を認め、これらの発現・活性は Angptl2 蛋白の添加により有意に上昇した。

以上の実験から、AAA における病態形成において、浸潤した MΦ が分泌する Angptl2 が、autocrine/paracrine により MΦ に作用し、炎症性サイトカインの発現上昇および MMP-9 の活性化を引き起こし、血管壁での慢性炎症および壁構造の破壊が進行する機序があることが明らかになった。大動脈瘤部においては、活性酸素の産生や慢性的な低酸素状態が認められる。Angptl2 はこれらの状態において発現誘導されることがすでに明らかにされており、AAA においても同様の機序で発現誘導されることにより、慢性炎症の状態が持続するものと考えられた。

審査において、(1) 腹部大動脈瘤と胸部大動脈瘤の相違点、(2) 大動脈瘤破裂とメタボリックシンドロームとの関係、(3) 喫煙及びその他の Angptl2 誘導因子、(4) 脂肪細胞由来 Angptl2 の大動脈瘤形成への関与、(5) 腹部大動脈瘤患者の血中 Angptl2 濃度、(6) Angptl2→サイトカイン→MMP 経路の大動脈瘤形成に及ぼす重要度、(7) 平滑筋消失機構と Angptl2 の関与、(8) 瘤破裂への Angptl2 の関与、(9) 塩化カルシウムによる大動脈瘤形成機構、(10) 大動脈瘤に浸潤するリンパ球、(11) 大動脈瘤形成機序の相違と Angptl2 の関与の相違点、(12) Angptl2 の受容体、などについての活発な質疑が行われ、申請者からは適切な回答が得られた。本研究は、Angptl2 は、慢性炎症の誘導を介して腹部大動脈瘤病態形成に寄与していることを示し、その発現制御が新たな治療標的となり得る事も含め、大動脈瘤形成の新たな機構を示した研究であり、学位の授与に相応しい研究と評価された。

審査委員長

機能病理学担当教授

伊藤 隆明