

田 哲 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Roles of perivascular adipose tissue-secreted angiopoietin-like protein 2 in vascular remodeling
(血管リモデリングにおける血管周囲脂肪組織由来アンジオポエチン様因子 2 の役割)

アディポカインと総称されるさまざまなサイトカインや増殖因子を分泌する血管周囲脂肪組織 (perivascular adipose tissue ; PVAT) は、心血管疾患の進展に重要であることが最近注目されている。アンジオポエチン様因子 2 (Angiopoietin-like protein 2 ; Angptl2) は、炎症性サイトカインとして脂肪組織に豊富に発現しており、肥満において脂肪組織の炎症、さらには全身のインスリン抵抗性を促進させることが近年報告されている。しかし、PVAT から分泌される Angptl2 の血管リモデリングへの関与については明らかになっていない。本研究では、心血管疾患の進展における PVAT 由来 Angptl2 の役割を明らかにすることを目的として、血管内皮損傷モデルマウスおよびヒト冠動脈周囲脂肪組織を用いた解析が行われた。

ウェスタンブロット解析により、マウス PVAT において Angptl2 の発現が認められ、精巣上体脂肪組織の発現と比べ差が認められなかった。PVAT 由来 Angptl2 の血管リモデリングへの関与を明らかにするために、野生型マウスの大腿動脈に血管損傷を誘導すると同時に大腿動脈周囲脂肪組織を除去し、野生型マウス、Angptl2 ノックアウトマウス (Angptl2^{-/-})、Angptl2 を脂肪組織で高発現するトランスジェニックマウス (aP2-Angptl2 Tg) の脂肪組織をそれぞれ移植し、4 週間後に新生内膜肥厚の解析が行われた。Angptl2^{-/-} マウス由来脂肪組織移植群では、野生型マウス由来脂肪組織移植群に比べて新生内膜肥厚の減少が認められた。一方、aP2-Angptl2 Tg マウス由来脂肪組織移植群では、野生型マウス由来脂肪組織移植群に比べて新生内膜肥厚の増加が認められた。RT-PCR による解析において、加齢マウス (80 週齢) と高脂血症マウス (ApoE^{-/-}) の PVAT では Angptl2、TNF- α 、アディポネクチンの mRNA 発現がともに上昇したが、血管内皮損傷モデルマウスの PVAT では Angptl2 と TNF- α の発現は上昇したが、アディポネクチンの発現上昇は認められなかった。

次に、ヒト冠動脈周囲脂肪組織におけるアディポカインの発現が解析された。ANGPTL2 の発現は、冠動脈疾患の有無に関わらず免疫染色および RT-PCR 解析において変化が認められなかった。冠動脈周囲脂肪組織の RT-PCR 解析において、ANGPTL2 とアディポネクチン (抗炎症性サイトカイン) の発現は、非冠動脈疾患群では正の相関を示したのに対して、冠動脈疾患群では相関が認められなかった。一方、ANGPTL2 と TNF- α (炎症性サイトカイン) の発現については、冠動脈疾患群では正の相関を示し、非冠動脈疾患群では相関が認められなかった。このことから、冠動脈周囲脂肪組織由来の炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインのバランスの維持が冠動脈疾患の抑制に関与しており、そのバランスが維持できず炎症性サイトカインである ANGPTL2 と TNF- α が協調的に働くことにより冠動脈疾患が促進されることが考えられた。以上の結果から、PVAT 由来 Angptl2 は血管リモデリングを促進させ心血管疾患を進展させると結論された。

審査において、(1) 加齢によるアディポネクチン発現上昇の機序、(2) 大腿動脈周囲脂肪組織と冠動脈周囲脂肪組織の比較、(3) ヒトとマウスモデルの比較、(4) aP2-Angptl2 Tg マウス脂肪組織での IL-1 β の発現、(5) MMP2 に加えて MMP9 及び TIMP の関与、(6) マクロファージ等の PVAT 由来細胞の関与、(7) Angptl2^{-/-} マウスと Angptl2^{+/+} マウスの比較、(8) Angptl2 遺伝子の発現制御、(9) Angptl2 の分子構造、(10) 血管内皮損傷モデルにおける Angptl2 の標的細胞、(11) 臨床応用への展望などについて質疑が行われ、申請者からは適切な回答と考察が得られた。

本論文は、血管内皮損傷後の血管リモデリングにおいて、血管周囲脂肪組織で発現する Angptl2 が新生内膜肥厚を促進することを明らかにし、心血管疾患の発症機序の解明と Angptl2 の活性制御による治療法の可能性を示したものであり、学位の授与に相応しいものと評価した。

審査委員長 組織幹細胞学担当教授

小川 峰太郎