

学位論文の要約
(研究成果のまとめ)

氏名 中岡 裕智

学位論文名 インターフェロン調節因子 1 (IRF-1) はアンジオテンシン II 2 型受容体の発現を調節し、炎症性血管リモデリングを抑制する

要旨

インターフェロン調節因子 (IRF) ファミリーは、生体防御系を中心に多彩な役割を持つが、我々はこれまでに *in vitro* の研究から、IRF ファミリーの一つである IRF-1 がアンジオテンシン II 2 型 (AT₂) 受容体の発現調節に関与することを報告した。しかし、*in vivo* において IRF-1 が AT₂ 受容体を介して臓器障害に影響を与えるかどうかについては検討されていなかった。今回、IRF-1 ノックアウトマウス (IRF-1KO) と AT₂ 受容体直接刺激薬 compound 21 (C21) を用いて、血管リモデリングに与える IRF-1 の作用と AT₂ 受容体との関連について検討を行った。

10 週齢の雄性野生型マウス (WT : C57BL/6J) と IRF-1 ノックアウトマウス (IRF-1KO)、AT₂ 受容体ノックアウトマウス (AT₂KO) をビークル群、C21 投与群に分類し、前者は生理食塩水を、後者は C21 (10 µg/kg/day) を腹腔内投与した。マウス大腿動脈にポリエチレンカフを留置することによって炎症性血管障害を惹起した。エラスチカ・ワンギーソン染色により新生内膜を、Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) 免疫染色により細胞増殖を、Dihydroethidium (DHE) 染色により superoxide anion 産生を、リアルタイム PCR 法により mRNA 発現量を、TUNEL 染色によりアポトーシスをそれぞれ評価した。

AT₂KO および IRF-1KO のビークル群ではカフ留置後の障害血管において、WT のビークル群に比べて新生内膜形成が有意に増強した。さらに C21 の投与によって、WT では新生内膜形成が約 76% 抑制されたが、IRF-1KO では約 45% の抑制効果しか見られなかった。増殖細胞核抗原である PCNA の発現に関しても、AT₂KO および IRF-1KO のビークル群では WT のビークル群に比べて有意な増加が認められた。C21 の投与により、WT では細胞増殖が約 40% 抑制されたが、IRF-1KO では約 27% の抑制効果しか見られなかった。酸化ストレスに関しては、IRF-1KO のビークル群において、WT に比べて強い発現が認められた。C21 の投与により、WT では酸化ストレスの抑制効果が認められたが、IRF-1KO ではほとんど認められなかった。さら

に IRF-1KO における AT₂ 受容体の mRNA 発現量は WT に比べて有意に低下していたが、AT₂ KO における IRF-1 の mRNA 発現量は WT と同等であった。炎症性サイトカインである Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) と Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) の発現量を調べたところ、両者ともに AT₂ KO あるいは IRF-1KO のビークル群で、WT のビークル群に比べて有意な増加が認められた。また C21 投与により、WT および IRF-1KO マウスで、有意な低下が認められた。アポトーシス関連因子であり、我々が以前に AT₂ 受容体との関連を報告している Interleukin-1 β Converting Enzyme (ICE) と、IRF-1 によって誘導される inducible Nitric Oxide (iNOS) の発現量を調べたところ、両者とも IRF-1KO マウスの傷害血管において、WT あるいは AT₂ KO マウスに比べて有意な低下が認められた。さらに WT マウスでは C21 の投与により ICE, iNOS とも発現量が増加したが、AT₂ KO および IRF-1KO マウスでは C21 の効果が認められなかった。TUNEL 法によるアポトーシス検出においても同様に、IRF-1KO マウスの血管平滑筋において、WT および AT₂ KO マウスに比べて有意な低下が認められた。一方、血管内皮においては有意な差は認められなかった。

これらの結果から、血管において IRF-1 は AT₂ 受容体の発現に影響を与えてその働きを調節し、血管リモデリングの抑制に重要な役割を果たすことが分かった。そして、これまでの *in vitro* の検討も併せて考えると、IRF-1 が AT₂ 受容体の上流で関与し、細胞増殖や酸化ストレスの抑制やアポトーシスを介して血管リモデリングの抑制に寄与していることが明らかになった。IRF-1 は AT₂ 受容体発現の重要な転写因子の一つであり、その免疫系を標的にすることは血管病の治療において極めて重要であることが示唆された。なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に採択済である。

主論文 : Hiroto Nakaoka, Masaki Mogi, Jun Suzuki, Harumi Kan-no, Li-Juan Min,

Jun Iwanami and Masatsugu Horiuchi : Interferon Regulatory Factor 1 Attenuates Vascular Remodeling; Roles of Angiotensin II Type 2 Receptor. *Journal of the American Society of Hypertension*