

学位論文審査結果の要旨

氏名	中岡 裕智
審査委員	主査 大澤 春彦 副査 田中 潤也 副査 伊賀瀬 道也 副査 青戸 守 副査 渡邊 英昭

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

審査結果の要旨

【背景・目的】

インターフェロン調節因子(IRF)は、インターフェロン β プロモーターに結合する転写因子として同定された多機能を有する蛋白のファミリーである。申請者らは、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II2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については不明である。そこで、今回、IRF-1ノックアウトマウス(IRF-1 KO)とAT₂受容体直接刺激薬であるcompound 21(C21)を用いて、血管リモデリングに対するIRF-1の作用とAT₂受容体の関与について検討した。

【方法】

10週齢の雄性野生型マウス(WT:C57BL/6J)、IRF-1ノックアウトマウス(IRF-1KO)、ならびにAT₂受容体ノックアウトマウス(AT₂KO)を用いた。各マウスにおいて、ビークル群は生理食塩水を、C21投与群はC21(10 μ g/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り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、proliferating cell nuclear antigen (PCNA)免疫染色により細胞増殖、dihydroethidium (DHE)染色により superoxide anion 産生、リアルタイムPCR法により mRNA、TUNEL 染色によりアポトーシスを解析した。

【結果】

AT₂KO 及び 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 のビークル群に比し新生内膜形成が増強した。さらに C21 の投与によって、WT では新生内膜形成が約 76%抑制された一方、IRF-1KO では約 45%の抑制であった。増殖細胞核抗原である PCNA は、AT₂KO および IRF-1KO のビークル群では、WT のビークル群に比し増加した。C21 の投与により、WT では細胞増殖が約 40%抑制された一方、IRF-1KO では約 27%の抑制であった。酸化ストレスは、IRF-1KO のビークル群において、WT に比し強かった。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 mRNA は WT に比し低下していたが、AT₂KO における IRF-1mRNA は WT と同等であった。炎症性サイトカインである monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) と tumor necrosis factor- α (TNF- α) は、AT₂KO あるいは IRF-1KO のビークル群で、WT のビークル群に比し増加した。また C21 投与により、WT および IRF-1KO マウスにおいて低下した。アポトーシス関連因子であり、申請者らが AT₂受容体との関連を報告した interleukin-1 β converting enzyme (ICE) と、IRF-1 によって誘導される inducible nitric oxide (iNOS) は、いずれも IRF-1KO マウスの傷害血管において、WT あるいは AT₂KO マウスに比し低下した。さらに、WT マウスでは C21 の投与により ICE、iNOS はいずれも増加したが、AT₂KO 及び IRF-1KO マウスでは C21 の効果を認めなかった。TUNEL 法により評価したアポトーシスは、IRF-1KO マウスの血管平滑筋において、WT および AT₂KO マウスに比し低下した。一方、血管内皮においては有意差を認めなかった。

【考察】

以上のことから、AT₂受容体発現調節における重要な転写因子の一つである IRF-1 は、血管において、AT₂受容体の発現を増強することにより同受容体からのシグナルを高め、血管リモデリングを抑制すると考えられた。そのメカニズムとしては、これまでの *in vitro* の検討も併せて考えると、IRF-1 が、AT₂受容体の上流で機能し、細胞増殖や酸化ストレスの抑制、あるいはアポトーシスの促進を介することが想定された。

【結論】

IRF-1 は、AT₂受容体の発現を増強することにより、炎症性の血管リモデリングを抑制する可能性が想定された。

本論文の公開審査会は、平成 28 年 11 月 2 日に開催された。申請者は、本研究の意義と内容について明確に発表した。各審査員からは、カフ障害モデル作成の方法と成功率、C21 の特異性と作用機序、C21 の AT₂受容体発現に対する効果の可能性、IRF-1 から AT₂受容体を介するシグナルの多様性、内皮障害により IRF-1 が増強する機序、AT₂受容体発現を調節する因子、IRF-1 を標的とした治療の可能性等についての広範に渡る質問がなされた。申請者は、これらに対し、いずれにも的確に回答した。審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。