

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	坂上 智城
審査委員	主査 望月 輝一 副査 増本 純也 副査 茂木 正樹 副査 伊賀瀬 道也 副査 高田 秀実

論文名 腹部大動脈瘤形成における血管周囲内臓脂肪組織アンジオテンシンII 1型受容体の役割

審査結果の要旨

【背景】

動脈硬化疾患の一つである大動脈疾患の罹患率は増加の一途を辿っている。大動脈瘤の『手術適応前の治療』は動脈硬化の危険因子の是正と血圧コントロールなどに限られているのが現状であるが、新たな治療法の開発による瘤の拡大抑制や縮小を目指した研究が世界各国で進められている。

また、メタボリック症候群は内臓脂肪の蓄積を特徴とする病態であるが、脂肪細胞における慢性炎症が鍵となり、脂肪細胞から放出される炎症性サイトカインの増加や抗炎症性サイトカインの減少が動脈硬化を含む心血管合併症を増加させる原因の一端を担っていると考えられている。血管周囲脂肪の性質の違いが血管リモデリングに影響を与える可能性も報告されている。大動脈周囲の脂肪組織の質、性状も大動脈瘤の発症に影響を与える可能性があると考えられるが、詳細なメカニズムは明らかではない。

一方で、アンジオテンシン II (Ang II) は1型 (AT_{1a}) 受容体刺激を介して炎症や酸化ストレスを惹起し、動脈硬化性疾患の病態に深く関与していることが知られている。

【目的】

本研究では、血管周囲内臓脂肪組織中の AT_{1a} 受容体が腹部大動脈瘤 (AAA) 形成に重要な役割を果たしているという仮説を立て検証した。

【方法と結果】

Apolipoprotein E 欠損 (ApoE^{-/-}) または ApoE^{-/-}AT_{1a}^{-/-} ドナーマウスから採取した内臓脂肪を ApoE^{-/-} レシピエントマウスの腹部大動脈周囲に移植した後に、Ang II (1000 ng/kg/min) を osmotic minipump で 4 週間持続投与することでマウス動脈瘤モデルを作成した。ApoE^{-/-}AT_{1a}^{-/-} 内臓脂肪を移植されたマウスでは、ApoE^{-/-} 内臓脂肪を移植されたマウスに比べ大動脈瘤形成、マクロファージ浸潤、腹部大動脈における細胞外基質分解酵素の活性がそれぞれ有意に抑制されていた。また、ApoE^{-/-} 内臓脂肪組織内のマクロファージでは、AT_{1a} 受容体刺激によって炎症誘発性 (M1) 表現型への分極化が誘導されていた。さらに、ApoE^{-/-}AT_{1a}^{-/-} 内臓脂肪組織では ApoE^{-/-} 内臓脂肪組織に比べ炎症誘発物質であるオステオポンチン (OPN) の発現が有意に抑制されていた。In vitro 実験系でも同様に、脂肪幹細胞より分化させた培養脂肪細胞を Ang II で刺激することで誘導される OPN の分泌が、AT_{1a} 受容体欠損によりほぼ完全に抑制されることが確認された。また、Ang II 刺激脂肪細胞上清を用いてマクロファージの遊走能を測定したところ、AT_{1a}^{-/-} 脂肪細胞上清で刺激したマクロファージでは、野生型 (AT_{1a}^{+/+}) 脂肪細胞上清で刺激したマクロファージに比べ遊走能が有意に抑制されていた。さらに、野生型脂肪細胞上清刺激によるマクロファージの遊走能促進作用は OPN 中和抗体によって抑制された。これらのことより、OPN は血管周囲内臓脂肪組織 AT_{1a} 受容体刺激を介した AAA 形成のメカニズムにおいて中心的な役割を果たしていると考えられた。ヒトにおいても、正常剖検例や大動脈瘤患者の正常部位に比べ腹部大動脈瘤病変部で OPN の発現が亢進していることが確認された。

【結論】 以上の結果から、血管周囲内臓脂肪組織における AT_{1a} 受容体刺激は、OPN 分泌を介してマクロファージ浸潤や細胞外基質分解酵素の活性化を引き起こすことで、AAA 形成に重要な役割を果たしていることが示された。

本学位審査は平成 29 年 8 月 23 日に開催され、腹部大動脈瘤形成における血管周囲内臓脂肪組織アンジオテンシン II 1 型受容体の役割を明らかにした。申請者は審査員からの以下の質問 ① 腹部大動脈以外の中小血管に対する影響はどうか、② OPN を制御できる薬はあるか、③ マウスの腹部大動脈瘤作成モデルについて、④ 肥満のない人でもなぜ AAA が起こるのか、⑤ 実際にメタボリックシンドローム患者では AAA が多いのか、⑥ ARB は AAA 形成に抑制的に効くのか、⑦ 炎症誘発に関与するマクロファージについて、⑧ 炎症性サイトカインの中で OPN の関与している程度、等に対して明快に答えた。

申請者のレニン・アンジオテンシン系および腹部大動脈瘤形成における血管周囲内臓脂肪組織アンジオテンシン II 1 型受容体の役割について深い見識があることを示し、審査員は全員一致で本研究が学位 (医学) に値すると判定した。