

学位論文の要約 (研究成果のまとめ)

氏 名 坂上 智城

学位論文名 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

学位論文の要約

高齢化と生活習慣の欧米化が進み、冠動脈疾患や脳卒中とともに動脈硬化疾患の一つである大動脈疾患の罹患率も増加の一途を辿っている。大動脈瘤破裂、大動脈解離は致死率が非常に高く、近年これら緊急性の高い状態は“急性大動脈症候群”と称され、診断・治療において様々な研究がなされている。しかしながら、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β遮断薬を主体とした血圧コントロールなどに限られているのが現状である。このような背景から、現在では分子生物学的治療を用いた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、近年動脈硬化性疾患の危険因子としてメタボリック症候群の関与が注目されている。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。また最近では、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が報告されている。

これらのことから、大動脈周囲の脂肪組織の質、性状も動脈硬化性疾患の代表的疾患である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、その研究は十分になされておらず、詳細なメカニズムも明らかではない。

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。そこで本研究では、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 [Tomoki Sakaue, 2017: 主論文]。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ることが明らかとなった。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腹部大動脈瘤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。最後に、腹部大動脈瘤形成における OPN の影響を明らかにするため、ApoE^{-/-}または ApoE^{-/-}OPN^{-/-}ドナーマウスの内臓脂肪を ApoE^{-/-}レシピエントマウスの腹部大動脈周囲に移植し、Ang II 持続投与によるマウス動脈瘤モデルを作成した。結果、ApoE^{-/-}OPN^{-/-}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が有意に抑制されていた。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。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、腹部大動脈瘤形成に重要な役割を果たしていることが示された。

主論文：Tomoki Sakaue: Perivascular Adipose Tissue Angiotensin II Type 1 Receptor Promotes Vascular Inflammation and Aneurysm Formation. Hypertension 70:780-789, 2017
DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09512.