

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	末廣 千佳
審査委員	主査 泉谷 裕則 副査 伊賀瀬 道也 副査 岩波 純 副査 高田 秀実 副査 ミヤケ 深雪

論文名 インターロイキン18 遺伝子欠損は腹部大動脈瘤の形成を抑制する
審査結果の要旨

【研究内容のまとめ】

腹部大動脈瘤の多くは生涯無症候で経過するが、破裂すると致死率の高い疾患である。腹部大動脈瘤の病態には、炎症や細胞外基質の分解に伴う血管壁の脆弱化が深く関与していることが報告されているが、その詳細な分子メカニズムは未だ十分に解明されていない。瘤径が増大した場合の唯一の治療法は外科的インターベンションであり、その発症や進展を予防する至適薬物治療法はない。病理組織学的特徴として、炎症細胞浸潤、細胞外基質の分解、血管平滑筋細胞の減少などがある。炎症には上皮成長因子やインターロイキン (IL) -1β 、IL-17 など、細胞外基質の分解には、細胞外基質分解酵素やカテプシンが重要な役割を果たしている。骨基質タンパクの一つのオステオポンチン (OPN) は、細胞外基質分解酵素の誘導を介して大動脈瘤形成に促進的にはたらいていることが報告されている。

IL-18 は、IL-1 スーパーファミリーに属するサイトカインの一つで、動脈硬化性プラークの形成や不安定化において重要な役割を果たしていることが報告されており、心血管死を予測するマーカーとしても注目されつつある。また、IL-18 は腹部大動脈瘤形成の鍵分子である OPN の発現を誘導することも知られている。しかし、これまでに腹部大動脈瘤と IL-18 の関係に着目した報告はなく、申請者らは、IL-18 が腹部大動脈瘤の形成に重要な役割を果たしているとの仮説のもと、腹部大動脈瘤マウスモデルを用いた検討を行った。

8週齢、野生型マウスおよび IL-18 遺伝子欠損マウスにアンジオテンシン II (AngII) (1,000 ng/kg/min) を osmotic minipump で4週間持続投与し、同時に β -アミノプロピオニ

トリル (BAPN) (1 mg/mL) を 2 週間飲水投与する腹部大動脈瘤モデルを作製した。AngII/BAPN 投与マウスでは、生食投与マウスに比し腹部大動脈血管壁における IL-18 の発現が亢進していた。IL-18 遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスに比し腹部大動脈瘤の発症率が有意に抑制されており ($P < 0.01$)、腹部大動脈の最大血管径も有意に小さかった ($P < 0.001$)。このモデルにおける野生型マウス、IL-18 遺伝子欠損マウスの両群間で、AngII/BAPN 投与前後の収縮期血圧に有意差は認められなかった。また、IL-18 遺伝子欠損は AngII/BAPN 投与による腹部大動脈壁のマクロファージ浸潤、細胞外基質分解酵素活性を有意に抑制した。腹部大動脈壁のマクロファージをフローサイトメトリーで確認すると、野生型マウスでは炎症誘発性 (M1) 表現形への分極化が認められたのに対し、IL-18 遺伝子欠損マウスでは抗炎症性 (M2) 表現形への分極化が認められた。また、免疫染色で、AngII/BAPN 投与後の野生型マウスでは、血管平滑筋細胞の局在と一致して OPN の発現が亢進し、IL-18 遺伝子欠損マウスでは OPN の発現亢進は認められなかった。IL-18 遺伝子欠損マウスでは、OPN mRNA の発現も低下していた。さらに、IL-18 はラット大動脈平滑筋細胞において、用量依存的な OPN mRNA 発現亢進作用を示した。また、野生型マウス腹腔内マクロファージを OPN で刺激することにより、マクロファージの遊走能は亢進するが、増殖能に変化は認められなかった。

これらの結果から、IL-18 は OPN の発現亢進を介してマクロファージの遊走や細胞外基質分解酵素の活性化を引き起こすことで、腹部大動脈瘤の発症に重要な役割を果たしていることが示唆された。今後、本研究結果が IL-18/OPN 経路をターゲットとした腹部大動脈瘤に対する新たな治療薬の開発に繋がることが期待される。

【審査会のまとめ】

公開審査会は、令和 2 年 1 月 14 日に開催された。申請者は、研究発表を英語で行い、本研究の limitation や今後の展望などについても述べた。腹部大動脈瘤の発症機序について、IL-18 の関与に着目しマウスモデルを用いた検討で、長い経過で発症するヒトの腹部大動脈瘤との違いが考慮されるが、方法論や結果、考察内容は高く評価される論文である。発表後に審査委員らから以下の質疑があった。1) マウスモデルの予後や時間経過による大動脈瘤形成や組織の変化について、2) 大動脈瘤壁で見られる IL-18 の活動性や発現亢進の時期や経過について、3) マクロファージ以外の炎症細胞の関与の有無などについて、4) 他の臓器への障害の有無や他の部位の動脈硬化等の変化について、5) 長い経過で発症するヒトの腹部大動脈瘤との違いや類似点について、6) 今後の研究の課題や展望、創薬の可能性などについての質問がなされ、申請者は的確に応答した。

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。