

## 学位論文の要約 (研究成果のまとめ)

氏 名 末廣 千佳

学位論文名

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

---

### 学位論文の要約

腹部大動脈瘤は生涯無症候で経過することが多いが、破裂すると致死率の高い疾患である。大動脈瘤とは、大動脈壁の拡大または突出で、直径が正常径の 1.5 倍以上と定義されている。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。しかしながら、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。腹部大動脈瘤の径が 5.5 cm 以上に増大した場合、外科的インターベンションの適応であるが、その発症や進展を予防する至適薬物治療法がないのが現状である。

腹部大動脈瘤の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挙げられる。炎症には上皮成長因子やインターロイキン (IL)-1 $\beta$ 、IL-17 など多くのサイトカインが関わっており、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ことが知られている。骨基質タンパクの一つとして同定されたオステオポンチン (OPN) は、炎症細胞の遊走や接着の制御に関与するのみならず、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っ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、免疫細胞、非免疫細胞両者に発現していることが知られている。近年、IL-18 は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。しかしながら、我々が知る限りでは、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い。そこで今回我々は、IL-18 は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を立て、腹部大動脈瘤マウスモデルを用いて検討を行った。この動物実験は、愛媛大学医学部の動物実験の倫理委員会によって承認されている (承認番号: 第 05TA38-16)。

8 週齢、雄性の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 (Ang II) (1,000 ng/kg/min) を osmotic minipump で 4 週間持続投与し、同時に  $\beta$ -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。Ang II

/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、Ang II/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 Ang II/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。腹部大動脈壁におけるマクロファージの極性をフローサイトメトリーで確認したところ、野生型マウスでは炎症誘発性 (M1) 表現型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) 表現型への分極化が認められた。また、腹部大動脈組織における OPN の発現を免疫染色で評価したところ、Ang II/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 の発現が亢進していたのに対し、IL-18 遺伝子欠損マウスでは OPN の発現亢進が認められなかった。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組織における 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、本研究成果が 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。なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文 : Suehiro C, Suzuki J, Hamaguchi M, Takahashi K, Nagao T, Sakaue T, Uetani T, Aono J, Ikeda S, Okura T, Okamura H, Yamaguchi O: Deletion of Interleukin-18 attenuates abdominal aortic aneurysm formation. *Atherosclerosis* 289:14-20, 2019  
DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.003