

## 学位論文審査結果の要旨

氏 名	高 橋 佳 世
審 査 委 員	主 査 檜 垣 高 史 副 査 金 川 基 副 査 川 上 良 介 副 査 原 口 竜 摩 副 査 越 智 雅 之

### 論 文 名

レクチン様酸化 LDL 受容体(LOX-1)遺伝子欠損は大動脈外膜における線維芽細胞及びコラーゲンの増殖を抑制し腹部大動脈瘤破裂を促進する

### 審査結果の要旨

#### [研究概要]

腹部大動脈瘤は、多くの場合無症状で経過し破裂すると致死率の高い疾患であるが、瘤の拡大を抑制する有効な治療法は確立されていない。過去の報告から、腹部大動脈瘤の病態には炎症と動脈硬化が関与していることが報告されている。一方で、レクチン様酸化 LDL 受容体 (LOX-1) は、炎症や動脈硬化における重要な因子とされ、その働きは腹部大動脈瘤の病態とも類似しているが、腹部大動脈瘤発生における LOX-1 の役割については明らかとなっておらず、申請者は、LOX-1 遺伝子欠損が腹部大動脈瘤の発生を抑制するとの仮説を立て、動脈硬化の実験モデルマウスであるアポリポタンパク E 欠損 (*ApoE*<sup>-/-</sup>) マウスを使用したアンジオテンシン II (Ang II) 誘導性腹部大動脈瘤モデルを作成し検討を行った。

8 週齢、雄性の *ApoE* 欠損マウス (*ApoE*<sup>-/-</sup>; *Olr1*<sup>+/+</sup>マウス)、*ApoE* 欠損マウスに LOX-1 をヘテロ欠損またはホモ欠損させたマウス (*ApoE*<sup>-/-</sup>; *Olr1*<sup>+/-</sup>マウス、*ApoE*<sup>-/-</sup>; *Olr1*<sup>-/-</sup>マウス) に Ang II 1.44 mg/kg/day を浸透圧ミニポンプで 4 週間持続投与する腹部大動脈瘤病態モデルを作成し、腹部大動脈瘤の発症率を比較した。3 群とも約 50%で腹部大動脈瘤が発生したが、有意差はなく、LOX-1 欠損により腹部大動脈瘤の発症は抑制されなかった。

しかし、腹部大動脈瘤の重症度を分類すると、*ApoE*<sup>-/-</sup>; *Olr1*<sup>+/+</sup>マウスでは、軽症例が約半分を占めていたのに対し、*ApoE*<sup>-/-</sup>; *Olr1*<sup>-/-</sup>マウスでは重症例及び大動脈瘤破裂による死亡例を多く認めた。腹部大動脈瘤病変部位の組織学的検討では、*ApoE*<sup>-/-</sup>; *Olr1*<sup>-/-</sup>マウスにおいて外膜のコラーゲン増生が *ApoE*<sup>-/-</sup>; *Olr1*<sup>+/+</sup>マウスと比較し有意に低下し、線維芽細胞を標識する S100A4 陽性領域及び筋線維芽細胞を標識する  $\alpha$  平滑筋アクチン陽性領域が *ApoE*<sup>-/-</sup>; *Olr1*<sup>+/+</sup>マウスと比較し有意に減少した。さらに、*in vitro* 実験で腹部大動脈の外膜から採取した線維芽細胞に Ang II 刺激を行い、増殖能を比較すると、*ApoE*<sup>-/-</sup>; *Olr1*<sup>+/+</sup>マウス由来の線維芽細胞は濃度依存的に増殖を認めたのに対し、*ApoE*<sup>-/-</sup>; *Olr1*<sup>-/-</sup>マウス由来の線維芽細胞は増殖能の低下を認めた。

以上の結果より、LOX-1 遺伝子欠損は、大動脈外膜での線維芽細胞の増殖及びコラーゲン増生を抑制することにより、腹部大動脈瘤を重症化させることが示唆された。

#### [審査結果]

公開審査会は、令和 4 年 1 月 12 日に開催され、申請者は、研究内容を英語で明確に発表した。審査員から本研究に対して、

1. 雄性のみ研究対象とした理由
2. LOX-1 が原因で生じる疾患に関する既存の報告
3. 腹部大動脈瘤における動脈硬化の Genotype 間での組織学的差異
4. 腹部大動脈瘤における中膜の Genotype 間での組織学的差異
5. Conditional ノックアウトマウスの種類等、今後の研究について具体的な方法
6. ApoE 欠損マウスに Ang II を投与して腹部大動脈瘤が発生する理由
7. LOX-1 を標的とした創薬の可能性
8. LOX-1 欠損マウスにおける MMP-9 活性低下の理由
9. 傷害された血管の修復における LOX-1 の役割
10. 大動脈瘤が破裂したマウスの解析
11. 腹部大動脈瘤患者の遺伝的因子
12. ApoE 欠損マウスでの LOX-1 の発現
13. Genotype 間での血中 LDL 濃度や酸化 LDL 濃度の差
14. 高脂肪食を用いることによる動脈硬化や腹部大動脈瘤発症率への影響
15. 病変部における泡沫細胞の数
16. 今後の治療戦略
17. 大動脈の Oil Red O 染色陽性領域に Genotype 間で差が無かった理由
18. 臨床応用への可能性
19. ApoE 欠損マウスにおける血管の脆弱性の有無

などについて日本語で質問がなされ、申請者は全ての質問に日本語で適切に回答した。

以上、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。