

論 文 内 容 要 旨

Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Prevents AAA
Progression in Osteoprotegerin-Deficient Mice via
Up-regulation of Angiotensin (1-7)

(アンジオテンシン II 1 型受容体拮抗薬はオステオプロ
テゲリン欠損マウスにおける腹部大動脈瘤の進行をアンジ
オテンシン(1-7)の上方制御を介して抑制する)

Journal of the American Heart Association, in press

主指導教員：池上 浩司教授

(医系科学研究科 解剖学及び発生生物学)

副指導教員：保田 浩志教授

(原爆放射線医科学研究所 線量測定・評価)

副指導教員：小久保 博樹講師

(医系科学研究科 心臓血管生理医学)

唐崎 航平

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

腹部大動脈瘤 (abdominal aortic aneurysm: AAA)は、血管壁の慢性炎症を背景に腹部大動脈が徐々に拡張する疾患で、最終的には致命的イベントの破裂に至る。AAAの進行を抑制するための内科的治療の開発は難航しており、その確立に寄与する知見の集積が求められている。これまで、高血圧治療薬の Angiotensin (Ang) II type 1 receptor blocker (ARB)は AAA 治療薬候補の一つとされてきたが、臨床研究では AAA に対する ARB の有効性を明確に示すことができていない。我々は ARB の AAA への有効性をめぐる議論の背景に、未解明の AAA 進行抑制機序が存在すると推測し、本研究ではその解明を目的として検討を行った。

これまでに、本研究室では、大動脈壁への CaCl_2 塗布による AAA モデルにおいて、*Osteoprotegerin*-Knockout (*Opg*-KO)マウスでは野生型マウスと比較して AAA が重度に進行すること、*Opg*-KO マウスにおける AAA 重症化には、本来 *Opg* が活性を抑制するサイトカイン tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (Trail)の過剰発現に伴う c-Jun N-terminal kinase (Jnk) -matrix metalloproteinase9 (Mmp9)経路の活性化が関連することを見出している。本研究では、この Trail 誘導性 Jnk-Mmp9 経路活性化によって AAA が重症化する *Opg*-KO マウスを用いることで、Ang II シグナルによらない AAA の病態進行に対する ARB の作用を検証し、ARB の AAA 進行抑制効果に関わる新たな機序の同定を試みた。

まず、7 週齢の野生型マウス(C57BL/6J)と *Opg*-KO マウスの腹部大動脈に 0.5 M CaCl_2 を 15 分間接触させ、AAA を誘導した。ARB は olmesartan (Olm)を用い、20 mg/kg/day で AAA 誘導 2 週間前から経口投与した。AAA 誘導 6 週間後、腹部大動脈を採取し血管組織の変化について検討した。野生型マウスと *Opg*-KO マウスの双方で AAA の形成を認め、大動脈拡大や大動脈組織の破壊は *Opg*-KO マウスでより重度に進行していた。一方で、Olm を投与された *Opg*-KO マウスではこれらの病態が野生型マウスと同程度に抑制されていたが、野生型マウスでは Olm 投与による AAA 形成への影響は観察されなかった。

次に、Olm 投与による *Opg*-KO マウスの AAA 重症化抑制の機序の探索のために、AAA 組織におけるリン酸化 Jnk と Mmp9 の発現を蛍光免疫染色で検討した。AAA 誘導 6 週間後の *Opg*-KO マウスの大動脈壁では、野生型マウスと比較してリン酸化 Jnk および Mmp9 の共局所発現を顕著に認めた。一方で Olm を投与した *Opg*-KO マウスの AAA ではこれらの発現が抑制されていた。このことから、Olm は Trail 誘導性の Jnk-Mmp9 経路の活性化減弱を介して *Opg*-KO マウスの AAA 重症化を抑制すると推測された。

さらに、Olm による Trail-Jnk-Mmp9 経路活性化抑制の機序を Ang (1-7)に着目して探索した。Ang (1-7)は Ang II から生成されるペプチドで、Ang II 誘導性の Jnk 経路活性化を抑制する。Olm を含めた ARB は血中の Ang (1-7)濃度を増加させることが知られており、本研究では、Olm により増加する Ang (1-7)が Trail-Jnk-Mmp9 経路にも抑制的に働くことと仮定した。血管平滑筋細胞培養系では、培地への Ang (1-7)の添加が Trail 誘導性の Jnk リン酸化、*Mmp9* mRNA 発現上昇を抑制した。これらの抑制作用は Ang (1-7)の受容体である Mas 受容体の拮抗剤の A779 の添加により消失した。最後に、Olm の AAA 重症化抑制作用における Ang (1-7)の役割の検討のため、*Opg*-KO マウスに対して Olm 投与に加えて、浸透圧ポンプにより A779 を

持続投与する実験を行った。先述の実験と同様に Olm の投与は *Opg*-KO マウスの AAA 重症化を抑制したが、A779 の持続投与は Olm による AAA 重症化抑制効果を減弱した。

以上の結果から、Olm が *Opg* 欠損に伴う AAA 重症化を抑制することが示され、その抑制作用に Mas 受容体を介した Ang (1-7) シグナルが関与することが示唆された。ARB が Ang (1-7) の増加を介して AAA の病態に影響する可能性はこれまでに報告されておらず、AAA に対する ARB の有効性を検討する上で貴重な知見となることが期待される。