

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	Batmunkh Bumdelger
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・ 2 項該当		
論 文 題 目			
Induction of Timp1 in Smooth Muscle Cells during Development of Abdominal Aortic Aneurysms (腹部大動脈瘤形成における、平滑筋細胞での <i>Timp1</i> 遺伝子誘導)			
論文審査担当者			
主 査 教 授 今 泉 和 則 印			
審査委員 教 授 末 田 泰 二 郎			
審査委員 講 師 石 田 隆 史			
〔論文審査の要旨〕			
<p>腹部大動脈瘤 (Abdominal aortic aneurysm: AAA) は、大動脈径の増大が引き起こされる病態で、動脈瘤の破裂は高い致死率を呈する。現在、破裂を避けるための手術治療法が適用されているが、根本的な治療法は未だ確立されていない。根本的な治療法の開発には、AAA 発症機構の解明が必須である。</p> <p>大動脈径の増大は、動脈壁の中膜組織の崩壊によるもので、これまで、Metalloprotenase (MMPs) の活性によって引き起こされることが報告されてきた。最近、MMPs の活性は、その阻害因子である Tissue inhibitor of MMP s (TIMPs) によって制御されていることから、これらの活性バランスが崩れることによって、動脈壁の脆弱性が露呈すると考えられてきているが、AAA における TIMPs の挙動は明らかになっていない。今回、マウス AAA モデル実験系を用いて、すでに AAA に関わることが報告されている <i>Mmp9</i> とその特異的阻害因子である <i>Timp1</i> に着目して解析を行った。</p> <p>まず、免疫組織化学的解析によってその発現を解析した。AAA を適用した場合、<i>Timp1</i> は <i>Mmp9</i> と同様に動脈壁の中膜に強く蓄積していることが明らかとなった。同様に、<i>Timp1</i> と <i>Mmp9</i> 遺伝子の発現上昇が、RT-PCR 法によって確認された。これらの結果は、<i>Timp1</i> と <i>Mmp9</i> 両遺伝子が、AAA によって誘導されることが明らかとなった。</p>			

次に、血管平滑筋細胞培養系を用いて、炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  や昇圧剤である Angiotensin (Ang) II が、これら遺伝子の発現上昇を誘導できるかどうかを検討した。AngII では発現上昇が誘導されなかったが、TNF- $\alpha$  を用いた場合に *Timp1* および *Mmp9* の遺伝子発現が有意に上昇することが観察された。

さらに、TNF- $\alpha$  で惹起されるシグナル系が複数知られているため、*Timp1* および *Mmp9* の発現誘導に必要なシグナル系の同定を試みた。Jun Kinase の特異的阻害因子である SP600125 および、NF- $\kappa$ B の阻害因子で且つ Jun Kinase の活性化因子であるプロテオソーム阻害剤の MG132 を用いて、TNF- $\alpha$  による *Timp1* および *Mmp9* の発現誘導が阻害されるかどうかを検討した。SP600125 は、*Timp1* および *Mmp9*、両遺伝子の発現誘導を阻害したが、MG132 は、*Timp1* の発現誘導を阻害したが、*Mmp9* の発現を促進した。これらの結果から、*Timp1* の TNF- $\alpha$  による発現上昇は、Jun Kinase 系並びに NF- $\kappa$ B の少なくとも二つのシグナル系を介して行われるが、*Mmp9* は、Jun Kinase シグナル系が関与した。

以上の結果から、本論文は AAA モデル系を適用すると、動脈壁の中膜に *Mmp9* と *Timp1* の発現が誘導されることを示した。また、炎症性サイトカインによって *Mmp9* と *Timp1* のいずれも発現誘導されるが、同一のシグナル系によるものではないことを示した。さらに、炎症などの要因によって MMPs および TIMPs が動脈壁の中膜に発現が誘導されると、両因子がバランスを取りながら動脈壁のリモデリングが誘起されて血管径の増大に至る軽度の動脈瘤となり、何らかのきっかけで両因子のバランスが崩れると重症化するという腹部動脈瘤発症機構の可能性を示唆した。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。