

論 文 内 容 要 旨

EPA Prevents the Development of Abdominal Aortic Aneurysms through Gpr-120/Ffar-4

(EPA は Gpr120/Ffar-4 を介して
腹部大動脈瘤の進展を抑制する)

PLoS One, 11(10):e0165132, 2016.

主指導教員：吉栖 正生教授
(医歯薬保健学研究科 心臓血管生理医学)

副指導教員：今泉 和則教授
(医歯薬保健学研究科 分子細胞情報学)

副指導教員：小久保 博樹講師
(医歯薬保健学研究科 心臓血管生理医学)

鎌田 諒

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

腹部大動脈瘤は動脈硬化などの慢性炎症により動脈径が拡大する病態で、大動脈瘤の破裂は致死的である。現在、大動脈瘤の破裂を防ぐためにステントグラフト治療などの外科的な治療が行われているが、薬物治療による内科的治療法は確立されていない。

腹部大動脈瘤破裂を防ぐ内科的治療法の確立のためには腹部大動脈瘤発症のメカニズム解明が喫緊の課題である。大動脈は内膜、中膜、外膜の三層構造をとり、そのうち中膜は、血管平滑筋と弾性線維が規則正しく配列することによって血管の弾力性と伸縮性を与えている。腹部大動脈瘤発症は、この弾性線維の崩壊が一つの要因であるとされており、これは弾性線維の主成分であるエラスチンがエラスチン消化酵素である Matrix metalloproteinase-9(MMP-9)により過剰な分解が引き起こされているためと考えられている。

これまでに、所属研究室では破骨細胞分化抑制因子である Osteoprotegerin(OPG)が動脈壁の石灰化に関与することを示してきた。さらに、動脈硬化などによる中膜の弾性線維の石灰化変性と骨形成因子との関連が示されているが、腹部大動脈瘤における関連性はまだ明らかとなっていないため、OPG 遺伝子欠損(KO)マウスおよび正常マウス(WT) の腹部大動脈に塩化カルシウムを直接塗布することで腹部大動脈瘤モデルを作成し、OPG が腹部大動脈瘤形成に関与するか検討した。塩化カルシウム塗布後 1 週間では、OPG-KO および WT マウス共に動脈径の拡大が観察され、有意な差異は認められなかった。一方、6 週まで観察すると、WT マウスでは動脈径が維持されるのに対し、OPG-KO マウスでは動脈径がさらに増大することが明らかとなった。以上より OPG は腹部大動脈瘤の拡大・進展を抑制していることが示唆された。OPG は TNF- α の関連因子である TNF-related apoptosis inducing ligand(TRAIL)の decoy 受容体であることが知られている。興味深いことに WT マウスに比べ OPG-KO マウスにおいて、腹部大動脈瘤部中膜の平滑筋細胞に TRAIL の発現を多く認めた。マウス初代培養血管平滑筋細胞において、TRAIL が MMP-9 と MMP-9 阻害因子である Tissue inhibitor of metalloproteinase-1(TIMP-1) の発現を上昇させること、さらに細胞内シグナルである JNK や NF- κ B 経路の特異的な阻害剤を添加することでその発現上昇が抑制されたことから、TRAIL によって、MMP-9 は JNK 経路を、TIMP-1 は NF- κ B を介して発現誘導されることを見だし、腹部大動脈瘤形成に TRAIL が関与している可能性を初めて示した。以上の研究成果は、PloS ONE 誌に発表した。(参考論文にて提出)

腹部大動脈瘤発症には血管壁に起こる炎症反応が重要である。そこで、抗炎症効果のある既存薬による腹部大動脈瘤の治療効果を検討した。 ω -3 系脂肪酸の Eicosapentaenoic acid(EPA) は、大規模な無作為化比較試験(Yokoyama M et al. Lancet 369:1090-8, 2007 [JELIS 研究])などにより、冠動脈イベントの発症抑制効果(1 次予防および 2 次予防)が報告され、心血管疾患に対する抗炎症効果が報告されている。そこで、EPA の大動脈瘤形成抑制効果を検討した。EPA を塩化カルシウムによる腹部大動脈瘤モデル作成の施術 2 週間前から経口投与し、施術後 6 週間

の大動脈径並びに組織変化を WT および OPG-KO マウスで比較した結果、EPA が OPG-KO マウスにおいて顕著であった動脈径の拡大、血管中膜の肥厚、さらに中膜組織の弾性線維の崩壊を抑制することが分かった。

次に、EPA の腹部大動脈瘤拡大抑制の作用メカニズムについて検討を行った。近年、Oh らにより、脂肪細胞やマクロファージにおける EPA の抗炎症効果は G タンパク共役型受容体である GPR120 が直接活性化されることによると報告された(Oh et al. Cell 142:687-98, 2010)。そこで、EPA による腹部大動脈瘤拡大の抑制効果においても GPR120 を介した同様のメカニズムが関与しているとの仮説を立て、検討を行った。これまで血管平滑筋細胞における GPR120 の発現は知られていないため、蛍光免疫染色法および RT-PCR 法によって GPR120 がマウス血管平滑筋細胞に発現していることを確認した。次に、OPG-KO マウスにおいて発現が増加している TRAIL によるシグナルと GPR120 の相互作用について検討した。初代培養血管平滑筋細胞において TRAIL は TAK-1 のリン酸化を促進すること、EPA あるいは GPR120 のアゴニストである GW9508 の投与により、この TRAIL 刺激による TAK-1 および JNK の活性化が抑制され、MMP-9 の発現上昇が抑制されることを明らかにした。さらに、siRNA によって GPR120 をノックダウンすると EPA による TAK-1 および JNK のリン酸化抑制効果や MMP-9 の発現抑制が見られなくなることから、EPA の作用は、GPR120 を介した抑制効果であることが強く示唆された。以上のことから、EPA は、GPR120 を介して TRAIL による TAK-1 や JNK のリン酸化を抑制し、その結果として MMP-9 の発現を減少させ、弾性線維の崩壊を含む腹部大動脈瘤の悪化を抑制することを本論文により報告した。