

論文内容要旨

Disruption of *Osteoprotegerin* has complex effects on medial destruction and adventitial fibrosis during mouse abdominal aortic aneurysm formation

(マウス腹部大動脈瘤形成時の中膜破壊・外膜線維化に対してオステオプロテジェリン遺伝子欠損が及ぼす複雑な影響)

PLOS ONE, 2020, in press.

主指導教員：吉栖 正生教授

(医系科学研究科 心臓血管生理医学)

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)

副指導教員：池上 浩司教授

(医系科学研究科 解剖学及び発生生物学)

大谷 水景

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

背景：大動脈瘤とは動脈硬化に伴う血管の炎症や高血圧を背景として血管組織の脆弱化が生じ、大動脈が拡張する病態である。大動脈瘤が進行すると大動脈瘤破裂を発症し、致命的な転帰をたどる。現在大動脈瘤の治療として、破裂の危険性がある瘤に対し、侵襲を伴う人工血管置換術やステントグラフト内挿術が行われている。しかし、大動脈瘤の進行を抑制する非侵襲的な内科的治療法は未だ存在せず、その確立が待望されている。当研究室では大動脈瘤に対する非侵襲性の治療法確立に向け、破骨細胞分化抑制因子であるOsteoprotegerin (Opg) に着目し、大動脈瘤の病態形成における役割を検証してきた。

具体的にはOpg^{-/-}マウスの大動脈にCaCl₂を直接塗布して大動脈瘤を発症させるCaCl₂モデルを適用して、Opgが大動脈瘤の進行を抑制する作用があることを示した。一方、海外の他のグループから、ApoE^{-/-}マウスにAngiotensin II (Ang II)を投与し大動脈瘤を誘発するモデルを用いて、Opgが大動脈瘤を進行させる作用があることが報告された。そこで私は、ApoE^{-/-}マウスにAng IIを投与し大動脈瘤を誘発するモデルを用いてその論文の再現性を確認すると共に、動脈瘤発症・進展におけるOpgの機能の解明を試みた。

方法：ApoE^{-/-}Opg^{+/+}マウスおよびApoE^{-/-}Opg^{-/-}マウス(6ヶ月齢)にAng IIを28日間持続投与して大動脈瘤を誘発し、Opg遺伝子の有無による大動脈瘤組織変化の差異を系統的に検証した。

結果：ApoE^{-/-}Opg^{-/-}マウスでは、ApoE^{-/-}Opg^{+/+}マウスに比べてAng IIの投与に伴う動脈内腔の拡張が抑制され、大動脈解離の発生率の減少傾向が認められた。そのApoE^{-/-}Opg^{-/-}マウスを精査すると、Ang IIの投与に伴い大動脈外膜の著明な肥厚が認められ、さらに蛍光免疫染色を行ったところ、肥厚した外膜に筋線維芽細胞の滞留とI型コラーゲンの蓄積が確認された。

外膜組織の変化とOpgの関係性を明らかにするため、デコイレセプターであるOpgが結合し、そのシグナルを抑制することが知られているTNF-related apoptosis-inducing ligand (Trail)の発現を確認したところ、ApoE^{-/-}Opg^{-/-}マウスの外膜で顕著な発現が観察された。このTrail及び細胞増殖マーカーであるKi67の発現は、Vimentin+ / αSMA+ を示す筋線維芽細胞と一致していた。大動脈組織から得たmRNAに対する定量的PCRの結果では、ApoE^{-/-}Opg^{-/-}マウスにおいて、線維化など組織のリモデリングに関連する事が報告されているTrans forming growth factor-beta1 (Tgf-β1) の発現が上昇していた。これら観察結果から、Opg遺伝子欠損により、血管平滑筋細胞で発現するTrailが抑制されず、外膜における血管平滑筋細胞もしくは線維芽性細胞から生じた筋線維芽細胞の増殖とコラーゲンIの発現が誘導され、肥厚を伴う線維性の組織変化を引き起こした可能性が示唆された。

考察：ApoE^{-/-}Opg^{-/-}マウスにAng IIを投与し大動脈瘤を誘発するモデルにおいて、Opg遺伝子欠損により引き起こされた外膜の線維性の組織変化が、弾性線維の破壊に伴う血管壁(中膜)の脆弱化に打ち勝ち、大動脈内径の拡張を抑制したと推察される。外膜の肥厚はCaCl₂モデルでも生じていたことから、Opg遺伝子欠損マウスにおける共通の作用によるものと考えられる。CaCl₂モデルは、腹部大動脈にCaCl₂を直接塗布するため、外膜に広範囲な炎症を引き起こし、その影響が中膜組織まで及び中膜の弾性線維の破壊が起こる。CaCl₂モデルでは、外膜肥厚が比較的軽度のため、中膜弾性線維の破壊による血管壁の脆弱化を代償できず、病態が進行する結果

になったと推測される。

結論：今回の研究結果から、手術時などに大動脈外膜において薬剤などで人為的に *Opg* 遺伝子を抑制し、線維性の組織変化を誘導することで大動脈瘤の進行や破裂を抑制できる可能性が示唆された。これは大動脈瘤拡大に対する新規の治療法となり、外科的な治療法と組み合わせる（ハイブリッド治療）ことにより、大動脈破裂のような致死性イベントの発症率を下げる効果が期待される。そのためには外膜肥厚による大動脈瘤形成抑制の詳細なメカニズムや外膜肥厚に至る機序について、さらなる検証を続けて行く必要がある。