

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士(医学)	氏名	大谷 水景
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目			
Disruption of <i>Osteoprotegerin</i> 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)			
論文審査担当者			
主査	教授	高橋 信也	印
審査委員	教授	東 幸仁	
審査委員	講師	福田 幸弘	
[論文審査の結果の要旨]			
<p>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が、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。本研究では、破骨細胞分化抑制因子として発見され、血管においても役割を果たすことが示唆されているOsteoprotegerin (Opg) に着目し、<i>ApoE</i>^{-/-} 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、大動脈瘤の病態形成における役割を検証した。</p> <p><i>ApoE</i>^{-/-}<i>Opg</i>^{+/+} マウスおよび <i>ApoE</i>^{-/-}<i>Opg</i>^{-/-} 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、<i>Opg</i>遺伝子の有無による大動脈瘤組織変化の差異を検証したところ、<i>ApoE</i>^{-/-}<i>Opg</i>^{-/-} マウスでは、<i>ApoE</i>^{-/-}<i>Opg</i>^{+/+} 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。<i>ApoE</i>^{-/-}<i>Opg</i>^{-/-} マウスの動脈組織を精査したところ、Ang IIの投与に伴い大動脈外膜の著明な肥厚が認められた。さらに蛍光免疫染色法を用いて検討したところ、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。<i>Opg</i>遺伝子欠損によって、膠原線維の蓄積を含む外膜の肥厚が誘導されることが明らかとなった。</p> <p>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、<i>ApoE</i>^{-/-}<i>Opg</i>^{-/-} マウスの外膜で顕著な発現が観察された。また、Trail及び細胞増殖マーカーであるKi67の発現が、VimentinおよびαSMA陽性の筋線維芽細胞と一致していた。さらに、大動脈組織から得たmRNAに対する定量的PCRの結果では、<i>ApoE</i>^{-/-}<i>Opg</i>^{-/-}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<i>Transforming growth factor-beta1 (Tgf-b1)</i> の発現が上昇していた。これら観察結果から、<i>Opg</i>遺伝子欠損に</p>			

より、血管平滑筋細胞で発現するTrailの機能が抑制されず、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。

以上の結果から、*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）の脆弱化に勝り、大動脈内径の拡張が抑制されたと推察される。一方、既に報告しているCaCl₂モデルと比較すると、CaCl₂モデルでは腹部大動脈にCaCl₂を直接塗布するために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が、外膜肥厚が比較的軽度であるため中膜弾性線維の破壊による血管壁の重篤な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。いずれのモデルにせよ外膜の肥厚が観察されたことから、外膜の肥厚は*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た。

今回の研究結果から、大動脈瘤形成抑制に至る外膜肥厚に至る機序が明らかとなった。また、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。

よって審査委員会委員全員は、本論文が大谷水景に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。