

Suppression of abdominal aortic aneurysm formation by inhibition of prolyl hydroxylase domain protein through attenuation of inflammation and extracellular matrix disruption

渡邊, 亜矢

<https://hdl.handle.net/2324/1441116>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名：渡邊 亜矢

論文題名：Suppression of abdominal aortic aneurysm formation by inhibition of prolyl hydroxylase domain protein through attenuation of inflammation and extracellular matrix disruption

(プロリン水酸化酵素タンパクの抑制は、炎症と細胞外マトリクスの破壊の抑制を介し、腹部大動脈瘤の形成を抑制する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

腹部大動脈瘤（AAA）は65歳以上の男性の約5～10%に存在すると報告されている。腹部大動脈瘤患者の大部分は無症状であり、破裂が初発症状であることが多く、致命的である。よって、腹部大動脈瘤の早期診断と、進展の抑制が重要である。しかしながら、現時点では腹部大動脈瘤の進展を抑制する効果的な治療法は確立されておらず、効果的な治療標的分子を明らかにするために、腹部大動脈瘤の増大・進展における分子メカニズムの更なる解明が求められる。最近の研究によって、腹部大動脈瘤の形成は大動脈壁の慢性炎症や局所的なタンパク分解酵素の活性化と細胞間質蛋白の破壊などと深く関連していることが示されている。中膜のエラスチンの破壊も重要な腹部大動脈瘤の病態の一つである。浸潤してきたマクロファージや血管平滑筋細胞によって産生されたマトリクスメタロプロテイナーゼ(MMP)によって細胞間質蛋白が破壊される。腹部大動脈瘤においては核内因子 κ B (NF- κ B)などの転写因子は活性化し、インターロイキン6 (IL-6)や腫瘍壊死因子 (TNF) - α などの炎症性サイトカインは増加している。

今回使用した塩化コバルト（以下 CoCl_2 ）は Prolyl hydroxylase domain protein (PHD)の阻害剤である。PHDは低酸素状態で活性化する転写因子である hypoxia-inducible factor（以下 HIF） α タンパクの分解を担っている。通常酸素濃度下では、PHDによって HIF α の特定のプロリン残基、Pro402とPro564、が水酸化され、ユビキチン化され、プロテアソームによって HIF α が分解される。低酸素下では PHDの活性は抑制されて HIF α は安定化する。そこで、HIF α は恒常的に発現している HIF β と二量体を形成し、ヘテロ二量体の転写因子となった HIFが、低酸素障害を軽減する血管内皮細胞増殖因子（以下 VEGF）やエリスロポイエチンなどの遺伝子の転写を活性化する。PHDの活性は通常酸素濃度下でも、 CoCl_2 やジメチルオキサリルグリシンなどの化学的阻害剤によっても抑制される。近年、マクロファージ細胞株において、化学的阻害剤または siRNA を用いた PHDの抑制が、リポ多糖（以下 LPS）による TNF- α の発現を、HIFとは独立して抑制することを報告されている。これらの結果を踏まえ、塩化コバルト（以下 CoCl_2 ）が、腹部大動脈瘤（以下 AAA）の進展に及ぼす効果について検討した。

腹部大動脈瘤は C57BL6/J マウスの腹部大動脈に塩化カルシウム（以下 CaCl_2 ）を塗布し

作成した（以下 AAA 群）。0.9%塩化ナトリウム溶液を用いて sham 対照群（以下 SHAM 群）を作成した。また、CoCl₂ は 0.05%溶液を飲水投与した（以下 AAA/CoCl₂ 群）。手術後 1 週間及び 6 週間後に腹部大動脈を摘出し、解析を行った。

CaCl₂ 塗布後 6 週後のマウスでは、SHAM 群と比較し AAA 群では大動脈径の拡大とマクロファージの浸潤の増加を認めた。AAA/CoCl₂ 群では AAA 群と比較し、瘤径の拡大とマクロファージの浸潤は抑制されていた。炎症性サイトカインや monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の発現や、マトリクスメタロプロテイナーゼ（以下 MMP）9 及び 2 の活性は AAA 群で上昇し、AAA/CoCl₂ 群で抑制されていた。サイトカインの発現や MMP の活性は術後 1 週間目の AAA 群でも増加していた。AAA/CoCl₂ 群でその増加が抑制されており、核内因子 κ B (NF- κ B) のリン酸化の抑制を伴っていた。

CaCl₂ 塗布によって誘導されるマウス腹部大動脈瘤の形成において、CoCl₂ による治療は、NF- κ B の活性を抑制し、炎症と細胞外マトリクスの破壊を抑制し、AAA の進展を抑制した。この結果は PHD が AAA の進展において重要な役割を果たしていることを示唆し、PHD 阻害剤は AAA の進展予防を目的とする治療において有用である可能性があると考えられた。