九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

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

渡邉, 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）

KYUSHU UNIVERSITY

論文審査の結果の要旨

腹部大動脈瘤（Abdominal aortic aneurysm 以下AAA）は65歳以上の男性の約5～10％に存在するとの報告がある。AAA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。そのためAAAの早期診断と、進展の抑制が重要である。しかし、現時点ではAAA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、AAAの増大・進展における分子メカニズムの更なる解明が必要である。

本研究ではプロリン水酸化酵素領域タンパク（Prolyl hydroxylase domain protein 以下PHD）の阻害剤である塩化コバルト（以下CoCl2）が、AAAの進展に及ぼす効果について検討した。今回使用したCoCl2は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（HIF）αタンパクの分解を担っている。AAAは、C57BL6/Jマウスの腹部大動脈に塩化カルシウム（CaCl2）を塗布し作成した（以下AAA群）。また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。さらにCoCl2は0.05％溶液を飲水投与した（以下AAA/CoCl2群）。そして手術後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。

結果として、CaCl2塗布後6週間後のマウスにおいて、AAA群ではSHAM群と比較し、大動脈径の拡大とマクロファージの浸潤の増加を認め、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、マトリクスメタロプロティナーゼ（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。また、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群ではその増加が抑制されており、核内因子κB（NF-κB）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AAAの形成において、CoCl2による治療は、NF-κB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。

以上のことより、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ことが分かった。

以上の成績は、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容、及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。