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

Deletion of hypoxia-inducible factor-1α in myeloid lineage exaggerates angiotensin II-induced formation of abdominal aortic aneurysm

髙原, 勇介

https://hdl.handle.net/2324/1931761

出版情報：九州大学, 2017, 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（2）

KYUSHU UNIVERSITY

氏　　名：髙原　勇介

論 文 名：**Deletion of hypoxia-inducible factor-1α in myeloid lineage exaggerates angiotensin II-induced formation of abdominal aortic aneurysm**
（骨髄特異的な低酸素応答因子の欠損により腹部大動脈瘤の形成が促進される）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

低酸素応答因子(HIF)-1αは低酸素環境において様々な遺伝子の発現を制御する転写因子である。我々は以前にマウスにおいて骨髄特異的な HIF-1αの活性化が高血圧性の心血管リモデリングを抑制することを報告している。しかしながら腹部大動脈瘤の形成における骨髄球の HIF-1αの関与は明らかにされていない。Cre-Lox システムを用いてアポリポプロテイン(Apo)E 欠損マウスを背景に、骨髄特異的 HIF-1α欠損マウスを作製し実験を行った。HIF-1α欠損マウスとコントロールマウスに高脂肪食を与え、浸透圧ポンプを用いてアンジオテンシンⅡを 1800ng/kg/min で 4 週間投与することで腹部大動脈瘤を作製した。HIF-1α欠損により大動脈外径は拡張した。腹部大動脈瘤の形成率は統計学的に有意差はなかった。Elastica van Gieson 染色による弾性繊維の変性度は HIF-1α欠損マウスで高度であった。腹部大動脈瘤の壁内に浸潤したマクロファージの数も HIF-1α欠損マウスで有意に多かった。HIF-1α欠損マウスにおいてはマトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)阻害因子(TIMPs)の発現が、大動脈壁内・腹腔内マクロファージの双方で有意に低下していた。これらの結果から、骨髄球における HIF-1αは ApoE 欠損マウスのアンジオテンシン・高脂肪食誘発性大動脈瘤の形成に保護的に働く可能性が示唆された。