

Title	Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice
Sub Title	MMP-2の遺伝子欠損と薬理学阻害はマウスにおける心筋梗塞後心破裂を抑制する
Author	松村, 紳一郎(Matsumura, Shinichiro)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.1 (2006. 3) ,p.10-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060302-0010">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060302-0010</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice

(MMP-2の遺伝子欠損と薬理学阻害はマウスにおける心筋梗塞後心破裂を抑制する)

松村 紳一郎

## 内容の要旨

Matrix metalloproteinases (MMPs) は種々の病的状態における細胞外マトリックス (ECM) の分解に中心的な役割を担っており、心筋梗塞後の心筋組織でMMP-1,2,9の発現があり、梗塞後の左室拡張、すなわち左室リモデリングに関わるとされている。本研究では、心筋梗塞におけるMMP-2の作用を調べる目的で、野生型 (WT) マウスとMMP-2ノックアウト (KO) マウスで、冠動脈結紮により心筋梗塞を作製し、WTマウスに梗塞作製1日後より1週間MMP-2選択的阻害剤あるいはプラセボを投与した。

WTマウスにおいては、術後28日目の生存率は45.8%であり、主死因は術後1週間以内に多発する心破裂であった。MMP-2 KOマウスとMMP-2阻害剤投与群では、生存率は90.0%と81.8%に改善され、心破裂は全く認められなかった。心筋梗塞後3日目の梗塞心筋の組織学的検討により、WTマウスでは壊死心筋周囲のECMが分解・消失するのに対し、MMP-2 KOマウスとMMP-2阻害剤投与マウスではECM分解の著しい抑制が認められた。また、梗塞後3日目の心筋梗塞部には強いMMP-2活性が出現し、MMP-2 KOマウスと阻害剤投与マウス群では活性の消失ないし抑制が証明された。さらに、WTマウス梗塞心筋破裂閾値は、MMP-2 KOマウスと阻害剤投与マウス群より有意に低いことが示された。これらのデータは、MMP-2の活性による壊死心筋周囲のECM分解により心破裂が生じ、MMP-2活性阻害により心破裂が抑制されることを示唆している。

WTマウスでは心筋梗塞3日目より強いマクロファージの浸潤を認め、壊死心筋が食食により速やかに吸収された。一方、MMP-2 KOマウスと阻害剤投与マウス群では、マクロファージ浸潤と心筋リモデリングが著明に抑制された。また、MMP-2 KOマウスと阻害剤投与マウス群ではWTマウスで認められたフィブロネクチン (Fn) とラミニン (Ln) の分解が顕著に抑制されていた。マトリゲルを用いた *in vitro* 浸潤アッセイでは、WTマウス梗塞心筋組織はマクロファージ遊走・浸潤能を有することが示され、MMP-2 KOと阻害剤投与マウス群の梗塞心筋組織の遊走・浸潤能は有意に低かった。さらに、この遊走・浸潤にLnペプチドとFnペプチドが関与することを証明した。以上のデータより、梗塞心筋におけるMMP-2活性はLnやFnを分解し、その分解産物がマクロファージの遊走・浸潤を誘導することで左室心リモデリングが生じると考えられた。

## 論文審査の要旨

心破裂は急性心筋梗塞による死亡の5~30%を占める致命的合併症である。Matrix metalloproteinases (MMPs) は細胞外マトリックス (ECM) の分解に中心的な役割を担っており、創傷治癒や血管新生に関与している。特にMMP-2は梗塞心筋で活性化されるため、心筋梗塞後の左室リモデリングや心破裂に関与することが示唆される。本研究で、心筋梗塞ではMMP-2活性化によるECM分解が組織の脆弱性をもたらし、心破裂に導くことを明らかにした。また、MMP-2の活性化によって生じたフィブロネクチンやラミニンの分解産物であるペプチドが、梗塞心筋へのマクロファージの遊走を促進し、壊死心筋の除去を促進させることを示した。さらに、MMP-2の活性化を阻害することによりECMの分解が抑制され、急性心筋梗塞における心破裂を阻止して、生存率を改善させることを示し、MMP-2選択的阻害剤が、急性心筋梗塞の心破裂を予防する治療薬として使用できる可能性を示唆した。

審査では、まず野生型 (WT) マウスとMMP-2ノックアウト (KO) マウスの表現形および梗塞領域の血管新生の差について質問がされた。表現形は両者で差がなく、血管新生はvon Willebrand factor抗体で免疫染色して調べたが、差を認めなかったと回答がなされた。続いて、MMP-2の発現・活性化部位について質問がされた。MMP-2は心臓全体に存在するが、心筋梗塞後に梗塞部位の心筋細胞で活性化されると回答された。さらに、MMP-9等、他のMMPsの心筋梗塞への影響について質問がされた。本実験ではゼラチンゼイモグラフィでMMP-9の活性化をほとんど認めず、MMP-9の活性抑制の重要性は示唆されなかった。しかしながら、MMP-2 KOマウスとMMP-2阻害剤投与マウスのいずれもECM分解に遅延を認めるものの、完全に分解されることよりMMP-2以外のMMPsが補完的に作用しECMを分解している可能性があり、これらの解明も重要と考えられると回答された。最後に、MMP-2選択的阻害剤の臨床応用について質問された。急性心筋梗塞後の心破裂予防として期待されるが、全身投与に対する副作用や投与期間等が問題となると回答され、また、MMP-2活性阻害がマクロファージの浸潤を抑制することより、経皮的冠動脈形成術のステント内再狭窄予防のため薬剤溶出性ステントへの応用ができればと考えていると回答された。

以上のように、本研究はさらに検討されるべき点を残しているものの、心筋梗塞後の組織修復過程にMMP-2の遺伝子欠損あるいは活性阻害が及ぼす影響を調べ、心破裂の発症に対するMMP-2活性化とマクロファージの関与を明らかにした点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 小川 聡  
外科学 四津 良平 構造生物学 福田 恵一  
病理学 坂元 亨平  
学力確認担当者：  
審査委員長：四津 良平

試問日：平成17年12月19日