

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲(乙) 第 4641 号	氏名	栗原智宏
論文審査担当者	主査 救急医学 堀 進悟		
病理学	坂元亨宇	内科学	福田恵一
外科学	四津良平		
学力確認担当者: 岡野栄之		審査委員長: 坂元亨宇	
		試問日: 平成25年 8月 6日	

(論文審査の要旨)

論文題名: Neutrophil-Derived Matrix Metalloproteinase 9 Triggers Acute Aortic Dissection
(好中球由来のマトリックスメタロプロテアーゼ9が急性大動脈解離を引き起こす)

急性大動脈解離 (acute aortic dissection: 以下AAD) は重篤な救急疾患であり、いまだにその発症メカニズムは明らかになっていない。本研究では、ヒト検体および独自に作成したマウスモデルを用いて、AADがAngiotensin II (以下Ang II) 刺激により内膜に浸潤した好中球から分泌されたmatrix metalloproteinase 9 (以下MMP9) により引き起こされ、Ang IIやMMP9がAADのバイオマーカー・治療標的となりえることを示した。

審査ではまず、内膜に好中球集積を認め、中膜で解離が発生する理由はとの質問に、好中球が内膜側から浸潤し中膜でMMP9を分泌して解離を生じるとの回答が行われた。好中球にAng IIのレセプターはあるかとの質問に対し、Ang IIの影響で好中球は活性化されるが、作用機序やレセプター発現は不明と回答された。

フリーラジカルスカベンジャーの解離抑制効果を検討したかとの質問に対し、行っていないとの回答が行われた。

Ang IIが解離を起こす原因は血圧上昇が主かとの質問に、同程度の血圧上昇を生じるノルエピネフリン投与では10%にしか解離を認めず、血圧上昇以外に活性酸素等の関与が強いとの回答が行われた。

本動物モデルとヒトの解離との相違はとの質問に対し、ヒトでは高血圧や動脈硬化が基礎にある場合に解離が生じやすいが、本研究では脆弱な血管を人為的に作成しておりMarfan症候群に近いこと、しかし、本モデルでもヒト動脈硬化に認めるcystic medial degenerationを認めることから解離発生の機序としては共通部分があるとの回答が行われた。

解離動脈の浸潤細胞のうち好中球の占める割合はとの質問に、割合は検討していないこと、好中球の他にマクロファージやリンパ球が認められたとの回答が行われた。

MMP9のリソースとして好中球は一般的かとの質問に、マクロファージが一般的で、本研究でも当初はマクロファージを想定していたとの回答が行われた。

MMP9は最終的には何を分解して解離を発症させるかとの質問に対し、本研究ではそこまでの検討を行わなかったとの回答が行われた。

本研究の臨床応用の考えはとの質問に対し、まずバイオマーカーとしてはMMP9血中濃度が低いAAD患者も認め、すぐには応用できないとの回答が行われた。
治療に関しては、MMP9阻害剤は抗がん剤として開発がされたが製品化に至らず、全身投与では副作用が大きいが局所投与が可能なら薬物治療の候補となりうること、現時点ではAng IIを抑制するアンギオテンシン受容体遮断薬による治療が現実的との回答が行われた。

何故独自にAADモデルの開発が必要であったかとの質問に、従来あるモデルは大動物で機械的に動脈を割くモデルで病因研究には役立たず、また薬物で解離を発症させるモデルも発症率が低かったことから、短時間で高頻度にAADを発症する独自のモデルを開発したとの回答が行われた。

エントリー・リエントリーは認められるかとの質問に対し、本研究では明らかなエントリー・リエントリーは認められなかつたとの回答が行われた。

以上のように、本研究ではさらに検討すべき点が残されてはいるものの、急性大動脈解離の発症にAng IIと好中球が関与することを示した点で有意義な研究であると評価された。