

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第 4641 号	氏 名	栗 原 智 宏
主 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)			
(内容の要旨)			
<p>大動脈解離 (acute aortic dissection: AAD) は心血管病変の中でも致死率が高く、確実に迅速な診断と適切な治療を必要とする重篤な救急疾患である。しかし、その診断はもっぱら造影CT検査が用いられ、患者の状態によっては施行が制限される。さらに、治療においては効果的な薬物療法がなく外科的治療が主たるものである。さらに、動脈硬化や高血圧といった生活習慣疾患がリスクとなっていることは明らかであるが、有益な動物モデルの欠如によりその詳細なメカニズムはいまだ解明されていない。一方、腹部大動脈瘤の形成やリウマチ性疾患において細胞外基質分解酵素 (matrix metalloproteinase: MMP) が深くその病態に関与していることが多数報告され、MMP阻害が腹部大動脈瘤の瘤径を縮小させるとの報告もあり、MMPが動脈疾患に密接に関与していることが示唆されている。</p> <p>健康人・大動脈瘤・心筋梗塞・AADの患者から得た血漿を用いて、数種のMMP及びアンギオテンシンII (Angiotensine II: AngII) を測定し、AADにおいてMMP9・Ang IIが有意に増加していることを確認した。また、動脈瘤・AADの患者から得た動脈の免疫染色を行い、MMP9 が好中球から分泌されていることを突き止めた。</p> <p>これらの所見からAADの動物モデルの作成に着手し、リシルオキシダーゼ阻害剤を3週齢から4週間投与した雄マウスにAng IIを投与することでAADを発症させることに成功した。このモデルにおけるAADの発症率はAng II投与開始後24時間で100%であり、AAD急性期の病態を解明するために有益なモデルである。このモデルに用いたAng IIと同程度に血圧上昇を生じるノルアドレナエピネフリンの投与ではAADの発症率は10%であった。このモデルから得られた動脈において好中球の内膜浸潤を認め、MMP9が強く発現されていることをポリメラーゼ連鎖反応・ゼラチンザイモグラフィ・免疫染色で確認できた。また、このモデルにおけるAADの発症率は、MMP阻害薬投与・好中球中和抗体投与・MMP9 ノックアウトマウスにおいて、それぞれ60%, 40%, 10%に低下した。</p> <p>これらは、AADがAng II刺激により内膜に浸潤した好中球から分泌されたMMP9により引き起こされることを示唆するデータであり、Ang II 阻害薬やMMP9阻害薬がAADの有効な薬物療法・バイオマーカーの有力な候補となりえることを示した。</p>			