

論文内容の要旨

論文提出者氏名 宮川 浩太郎

論文題目

Loss of MURC/Cavin-4 induces JNK and MMP-9 activity enhancement in vasucular smooth muscle cells and exacerbrates abdominal aortic aneurysm.

論文内容の要旨

腹部大動脈瘤はアテローム硬化症のある高齢患者において比較的普通にみられる疾患である。大動脈瘤の進展には血管平滑筋細胞での JNK や MMP の活性化が重要な役割を果たしている。筋細胞のカベオラ機能を調整している MURC/Cavin-4 は血管平滑筋細胞にも発現しているが、腹部大動脈瘤の進展における関与は不明であった。本研究では、血管平滑筋細胞と腹部大動脈瘤発達における MURC/Cavin-4 の機能的役割について検討を行った。

まず、WT マウスと MURC/Cavin-4 ノックアウトマウスの大動脈周囲に CaCl₂ を浸漬させ腹部大動脈瘤を作成したところ、CaCl₂ 処置 6 週間後の腹部大動脈瘤最大内外径は、WT マウスと比較して MURC ノックアウトマウスで有意な拡大を認めた。MURC ノックアウトマウスの腹部大動脈瘤の中膜線維化と弾性線維の断裂を認めた。CaCl₂ 処置 5 日後の腹部大動脈瘤組織内 JNK、MMP-2、MMP-9 各活性は MURC ノックアウトマウスでより活性が亢進していた。一方、CaCl₂ 処置 6 週後の JNK 活性は処置 5 日目とは逆に WT と比較し MURC ノックアウトマウスで有意な減弱を認めた。CaCl₂ 処置 6 週後の MMP-2 と MMP-9 の活性には両群で差はなかった。ラット培養血管平滑筋細胞でも、MURC をノックダウンすると対照群よりも TNF α によって誘発される JNK と MMP-9 の活性亢進を認めた。

さらに WT マウス、MURC ノックアウトマウス、ApoE ノックアウトマウス、MURC/ApoE ダブルノックアウトマウスの 4 群それぞれに 4 週間のアンジオテンシン II の持続皮下注を行ったところ、ApoE ノックアウトマウスと MURC/ApoE ダブルノックアウトマウスでは腹部大動脈瘤を認め、大動脈血管内径は MURC/ApoE ダブルノックアウトマウスの方が有意に拡大していた。ラット培養血管平滑筋細胞では TNF α 刺激のときと同様、MURC をノックダウンするとアンジオテンシン II によって誘発される JNK と MMP-9 の活性亢進を認めた。

今回の結果から、血管平滑筋細胞内の JNK と MMP-9 の活性化メカニズムに MURC/Cavin-4 が関与していることが明らかになった。血管平滑筋細胞内の MURC/Cavin-4 発現の抑制は JNK と MMP-9 の活性亢進を促し、腹部大動脈瘤の進展を速めたことから、血管平滑筋細胞内の MURC/Cavin-4 の機能を維持することは腹部大動脈瘤の進展抑制に働く可能性があり、MURC/Cavin-4 は腹部大動脈治療における将来の治療ターゲットとなり得ると考える。