

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 宮川浩太郎

主論文 1編

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

Biochemical and Biophysical Research Communications 487(3): 587-593, 2017

審査結果の要旨

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。

申請者は、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では腹部大動脈瘤に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 が関与しており、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ることが明らかとなった。

以上が本論文の要旨であるが、MURC/Cavin-4 の機能維持が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られる点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 29 年 9 月 21 日

審査委員 教授 奥田 司 ㊦

審査委員 教授 太田 凡 ㊦

審査委員 教授 田中 秀央 ㊦