

平成21年2月

白谷 卓 学位論文審査要旨

主 査 西 村 元 延
副主査 池 口 正 英
同 久 留 一 郎

主論文

Hypertension accelerated experimental abdominal aortic aneurysm through upregulation of nuclear factor κ B and Ets

(高血圧はnuclear factor κ B と Etsのアップレギュレーションを介し腹部大動脈瘤の進展を促進させる)

(著者：白谷卓、三和健、青木元邦、三宅隆、大石雅子、片岡和三郎、應儀成二、
荻原俊夫、金田安史、森下竜一)

平成18年 Hypertension 48巻 628頁～636頁

学位論文要旨

Hypertension accelerated experimental abdominal aortic aneurysm through upregulation of nuclear factor κ B and Ets

(高血圧はnuclear factor κ B と Etsのアップレギュレーションを介し腹部大動脈瘤の進展を促進させる)

腹部大動脈瘤(AAA)は動脈硬化性疾患の一つとして知られている。しかしながら、動脈硬化の重要な危険因子のひとつである高血圧がAAAの発症、進展に与える影響についてはいまだ明らかになっていない。近年、動脈瘤発症・進展のメカニズムの一つとして、血管の炎症とそれに起因するマトリックス分解酵素(MMP)の発現上昇やエラスチンの破壊が注目されている。著者らはこれまでに炎症性サイトカインあるいはMMPの遺伝子発現を調節している転写因子nuclear factor κ B (NF κ B)、Etsに注目し、ラットAAAモデルにおいて、これら転写因子の活性を抑制することが動脈瘤の進展抑制に有効であることを報告してきた。今回、高血圧と転写因子NF κ BおよびEtsの関係に注目し、高血圧ラットのAAAモデルを用いて、AAA進展の機序を改めて検討するとともに、高血圧下においてもこれら転写因子抑制が瘤進展に対し抑制効果を示しうるかについて検討を行った。

方法

高血圧モデル

実験にはオスのウイスターラットを用いた。左腎動脈の上極側二本を結紮することにより左腎2/3部分の腎梗塞を作成し、その一週間後に右の腎臓摘出を行った。その後2週間経過したものを高血圧群とした。血圧はtail-cuff techniqueを用いて測定した。

AAAモデル

右大腿動脈より、ポリエチレンチューブを挿入し、チューブの先端を腹部大動脈のほぼ中央に留置、腹部大動脈の中樞、末梢をクランプして、エラスターゼを100 mmHgで30分灌流することにより、AAAを作成した。この手術を高血圧群と腎臓の手術を行っていない正常血圧群との2群に行った。

デコイの導入

NF κ B、Etsの双方のbinding siteを含むキメラデコイoligodeoxynucleotide (ODN)を精製し、このキメラデコイを含有するデリバリーシートを作成した。腹部大動脈にエラスターゼを

灌流後、デリバリーシートを腹部大動脈周囲にまきつけることにより、血管壁にデコイを導入し、デコイ導入群とした。同様の方法で、NFκB、Etsのbinding siteを含まないODNを導入した群をスクランブルデコイ導入群とした。血管径の測定は、超音波を用いて測定した。NFκBとEtsの活性はElectrophoretic mobility shift assayを用い、またMMP-2、-3、-9、-12、ICAMの発現はWestern blotにて測定を行った。Miller's elastin and van Gieson's 染色を用いて、血管壁のエラスチンを染色した。

結 果

高血圧群においては、左2/3腎梗塞後および右腎摘後に血圧は段階的に上昇し、2週間後にプラトーに達した。その後の観察期間を通じて高血圧群では、正常血圧群に比し有意な上昇を維持していた。AAA作成手術後、第3週・4週において、高血圧群の動脈瘤は正常血圧群に比し有意な血管径の増大を認めた。各MMP群は、高血圧群のAAAにおいて有意な発現上昇を認めた。さらに、転写因子NFκBおよびEtsの活性は高血圧群において有意に高かった。デコイ導入群では、スクランブルデコイ導入群と比較し、正常血圧群、高血圧群ともにAAAの進展抑制が認められた。デコイ導入によるAAA抑制効果は正常血圧群と高血圧群の間に有意差を認めなかった。さらに、過剰発現していた各MMP群の発現がデコイ導入群において有意に抑制された。また、デコイ導入群では、正常血圧群、高血圧群、ともにエラスチンの破壊が抑制された。

考 察

本研究では、正常血圧群と比較し、高血圧群において有意にAAAの進展が認められた。また、高血圧群では、MMPの発現が有意に上昇していた。また、MMP群の発現に関与している転写因子NFκBおよびEtsの活性を測定したところ、高血圧群において有意の高値を示した。つまり、高血圧下においては、転写因子NFκB、Etsの活性が正常血圧と比較して亢進し、それによりMMPの発現上昇が起こり、エラスチンの破壊が促進されることにより、AAAが進展すると考えられた。

続いて、著者らはデコイ法により、これら転写因子を抑制することで瘤進展を抑制できるかについて検討した。デコイ導入により、過剰発現していた各MMP群の発現が有意に抑制され、正常血圧群、高血圧群ともに瘤の進展の抑制が認められた。今回、高血圧下においても、これら転写因子の活性を抑制することにより、AAAの進展を抑制しうることを示唆された。

結 論

高血圧ラットを用いたAAAモデルにおいて、高血圧がAAAの進展を助長させることが示唆された。また、高血圧が瘤の進展に影響をあたえる機序として、転写因子NF κ BおよびEtsの活性亢進が介在していることが示唆された。デコイによるこれら転写因子活性の阻害は高血圧を合併したAAAの新しい治療戦略になりうると考えられた。