

平成21年2月

# 藤原義和 学位論文審査要旨

主査	池口正英
副主査	久留一郎
同	西村元延

## 主論文

Inhibition of experimental abdominal aortic aneurysm in a rat model by the angiotensin receptor blocker valsartan

(アンギオテンシン受容体拮抗薬バルサルタンによる大動脈瘤増大抑制効果—ラット腹部大動脈モデルを用いた検討)

(著者：藤原義和、白谷卓、三宅隆、山川智、青木元邦、牧野寛史、西村元延、森下竜一)

平成20年 International Journal of Molecular Medicine 22巻 703頁～708頁

# 学 位 論 文 要 旨

## Inhibition of experimental abdominal aortic aneurysm in a rat model by the angiotensin receptor blocker valsartan

### (アンギオテンシン受容体拮抗薬バルサルタンによる大動脈瘤増大抑制効果—ラット腹部大動脈瘤モデルを用いた検討)

腹部大動脈瘤(AAA)は、動脈硬化が関与する変性疾患であるが、その形成及び進展には、細胞外マトリックスの変性と大動脈壁のリモデリングが関与していると考えられている。この細胞外マトリックスの変性は、大動脈壁内に浸潤した炎症細胞がマトリックス分解酵素(MMPs)を産生することによって起こると考えられており、これら一連の炎症反応は、転写因子nuclear factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B)によって促進されることが報告されている。一方、アンギオテンシンIIは動脈壁内での炎症を惹起し、動脈硬化を促進させることが知られており、またアンギオテンシンII自体がNF $\kappa$ Bを活性化させることが知られている。したがってアンギオテンシンII受容体を拮抗阻害することにより、動脈瘤の形成、拡大を抑制しうる可能性がある。そこで著者らは、アンギオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)が降圧作用とは独立して血管の炎症を阻害し大動脈瘤の拡大を抑制するか否かについて、ラット腹部大動脈瘤モデルにARBの一つであるバルサルタンを投与することにより検討した。

## 方 法

オスWistarラットを用い、腹部大動脈瘤モデルを作成した。全身麻酔下に開腹し、左腎静脈分岐部から腸骨動脈分岐部までの腹部大動脈を剥離、その間の分枝する動脈をすべて結紮離断した。右大腿動脈からポリエチレンチューブを挿入し、先端を腹部大動脈内に留置、一時的血流遮断中にチューブからエラスターゼを100 mmHgで30分間灌流することにより、大動脈瘤を作成した。このラット腹部大動脈瘤モデルをバルサルタン投与群と非投与群に分け、投与群には浸透圧ミニポンプでバルサルタン1 mg/kg/dayを4週間、持続皮下投与し、非投与群には同期間、生理食塩水を持続皮下投与した。また、腹部大動脈瘤を作成していないラットに生理食塩水を同期間、持続皮下投与してsham群とした。術前および術後1、2、3、4週に腹部大動脈横断面の最大径を超音波断層撮影装置で計測した。術後3日目に腹腔内マクロファージを採取してmRNAを抽出し、逆転写PCR法を用いMMP-2とMMP-9の発現を評価した。術後1週間の瘤壁から蛋白質を抽出し、MMP-2、-3、-9、-12、および ICAM-1をWestern blotting法により定量計測し、またNF $\kappa$ B活性をElectrophoretic mobility shift assay法(EMSA)により測定した。また術後1週間の瘤壁をサンプルとして抗ラットCD68抗体による免疫組織化学染色を行い、組織内浸潤したマクロファージ数を計測した。術後4週間の瘤壁をElastin van Gieson染色し、大動脈組織中に弾性線維が占める面積の割合を計測した。

## 結 果

バルサルタン投与群と非投与群との間で、血圧には有意の差はなく、実験に用いたバルサルタンの投与量および投与方法では有意な降圧作用を認めなかった。大動脈瘤径はバルサルタン非投与群では経時的に増大したが、バルサルタン投与により大動脈瘤径の拡大抑制が認められた。瘤壁内のMMP-2、-3、-9、および-12の蛋白発現は、バルサルタン非投与群ではsham群と比較して亢進しており、投与群ではこれらの発現が抑制されていた。また腹腔内マクロファージのMMP-2、および-9のmRNAも、バルサルタン投与群では非投与群に比して発現が抑制されており、バルサルタンはmRNAレベルでMMPsの発現を抑制することが示唆された。炎症細胞の浸潤を誘導する細胞間接着因子であるICAM-1の蛋白発現もバルサルタン投与群では非投与群と比較して抑制されていた。免疫組織化学所見もこれに対応して、バルサルタン投与群でのマクロファージ浸潤の抑制を認めた。またMMPsやICAM-1の発現を誘導する核蛋白質であるNF $\kappa$ Bにおいてもバルサルタン投与群では非投与群に比しその活性が抑制されていた。大動脈壁の組織学的評価では、バルサルタン投与群において非投与群に比し弾性線維の破壊抑制が認められた。

## 考 察

今回の結果から、ラット腹部大動脈瘤モデルにおいてバルサルタン投与により大動脈瘤の拡大が抑制されることが示された。その機序として、バルサルタンがアンギオテンシンII受容体を拮抗阻害することにより、1)NF $\kappa$ Bを不活化しMMPsの発現を抑制すること、2)マクロファージの浸潤抑制を介して局所でのMMPsの産生を低下させること、の2つが示唆された。これらの効果はアンギオテンシンII受容体拮抗薬の降圧作用とは独立したものと考えられ、バルサルタンはアンギオテンシンII受容体を拮抗阻害することによりNF $\kappa$ Bの不活化を介した 抗炎症作用を発揮し大動脈瘤の進展を抑制すると考えられた。

## 結 語

アンギオテンシンII受容体拮抗薬バルサルタンは、降圧作用とは独立した抗炎症作用により大動脈瘤の拡大・進展を抑制し得る可能性がある。