

論文の内容の要旨

氏名：傳 田 侑 也

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：大動脈解離における中膜変性の分子病理学的検討

【背景と目的】大動脈解離（Aortic dissection: AD）は一部の遺伝性結合組織病を除いて発症機序は不明な点が多い。本研究の目的は、ヒト大動脈壁と、AD モデル動物を用いて、AD 発症における中膜変性の機序を明らかにすることである。

【対象と方法】遺伝性結合組織病の指摘のない AD 患者から摘出された上行大動脈壁（AD 群）と、大動脈疾患のない剖検症例の上行大動脈壁（non-AD 群）からそれぞれ中膜のみを採取し、免疫組織化学、western blotting、zymography、RT-qPCR で評価した。動物モデルとして、Sprague-Dawley ラットに対して 3 週齢より β -aminopropionitrile (BAPN) 0.08% 溶液を 7 週間投与した (BAPN 群)。また、BAPN 投与中に 9 週齢から Angiotensin II を 1 mg/kg/day で 1 週間皮下に持続投与した (BAPN + Ang II 群)。コントロール群 (CTRL 群) では薬剤投与は行わなかった。それぞれ 10 週齢で安楽死処置を行い、大動脈を採材した。大動脈は ex-vivo で光干渉断層撮影装置を用いて観察を行った後、大動脈壁全層を免疫組織化学、western blotting、RT-qPCR で評価した。

【結果】ヒトの大動脈中膜では高分化型血管平滑筋細胞のマーカー蛋白（smooth muscle myosin heavy chain: SMMHC, smoothelin）と elastin の発現量に正の相関関係があり、non-AD 群と比較して AD 群では SMMHC と smoothelin の発現が有意に低下していた。filamin A は、non-AD 群と比較し、AD 群において full-length の発現が低下し、断片化の割合が増加していた。BAPN + Ang II 群のラットでは 7 頭全てで AD を発症した。免疫組織化学で、これらのラットの中膜では SMMHC と filamin A の染色の低下がみられ、それぞれの mRNA の発現は有意に低下していた。

【結論】本研究結果から、AD の病態には中膜平滑筋細胞の分化度が重要であることが示された。さらに、細胞骨格蛋白との結合が知られている filamin A の断片化が AD の素地となる中膜変性に関与している可能性がある。