

## 審査の結果の要旨

氏名 竹谷 剛

本研究は 2 部より構成されており、第 1 部ではヒトにおける大動脈瘤の発生機序を解明するため、手術時に採取した動脈硬化性胸部真性大動脈瘤瘤壁とその近傍の正常径大動脈壁における遺伝子発現の相違を、マイクロアレイを用いて検討している。また、第 2 部では、近年心血管病の強力な危険因子と考えられるようになった C 反応性タンパク (CRP) のヒト大動脈平滑筋細胞 (HASMC) に対する作用として、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 発現に及ぼす影響を検討したものであり、下記の結果を得ている。

(第 1 部)

1. マイクロアレイにより、胸部大動脈瘤瘤壁において、マトリックス分解酵素、炎症関連遺伝子、アポトーシス関連遺伝子、ストレス応答遺伝子、細胞内情報伝達関連遺伝子等で、発現の増強しているものが認められた。
2. これまで大動脈瘤への関与が指摘されてきた MMP 群に関しては、全体としては発現が増強している傾向があった。しかし、どのサブタイプの発現が増強しているかは個体間で異なっており、個々の患者における大動脈瘤発生の背景の相違を反映していると考えられた。
3. マイクロアレイで大動脈瘤において発現が増強していたいくつかの遺伝子及び、これまでの知見で大動脈瘤への関与が示唆されているいくつかの遺伝子について、**Real-time RT-PCR** 法により発現変化の検証を行ったところ、

MMP-2、-9、ADAMTS-1、Cathepsin D、Caspase 4 の有意な発現増強が証明された。

(第2部)

1. 生理的範囲濃度の生理活性物質4種をHASMCに作用させ、MMP-1、-2、-3の発現変化をReal-time RT-PCR法により定量したところ、CRPは他の生理活性物質(MCP-1、TNF- $\alpha$ 、Angiotensin II)に比べ強力に、かつ用量依存性にMMPを誘導することが示された。
2. 各種protein kinase阻害薬、転写因子阻害薬を用いて抑制実験を行ったところ、CRPのMMP-3を誘導する作用は、PKC、MEK、Tyrosine kinase及びNF- $\kappa$ B経路を介している可能性が示された。
3. CRPを作用させたHASMCより得られた核抽出物を用いてEMSAを行ったところ、NF- $\kappa$ Bコンセンサス配列を含むプローブのシフトが確認され、この配列はMMP-3プロモータ領域に認められるものであることから、CRP  $\rightarrow$  NF- $\kappa$ B  $\rightarrow$  MMP経路の存在が示された。

以上、本論文はヒト大動脈瘤の発生および進展への関与が疑われる遺伝子群を明らかにした。これらの中にはこれまで動脈瘤への関与が考えられていなかったものも多数含まれており、動脈瘤発生機序解明への端緒となると考えられる。また、CRPが動脈瘤の形成を含む血管のリモデリングに、MMPの発現誘導を介して関与すること、およびそれに至る経路を明らかにした。以上より本研究は、動脈瘤の発生及び進展の制御につながる新たな知見をもたらしたと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。