

審査の結果の要旨

氏名 柳 青

マルファン症候群（MFS）は *FBNI* 遺伝子の変異が原因の常染色体優性遺伝の疾患であり、全身の結合組織に異常をきたすが、特に大動脈基部の瘤形成と大動脈解離は生命予後を規定する。男性患者で大動脈の拡張や大動脈イベントの発症リスク（大動脈解離や早期の大動脈置換術が必要）が女性患者より高いことが報告されているが、その分子メカニズムに関する研究はまだ少なく、MFS の大動脈瘤形成における性的二型性の原因は明らかにされていない。以上のことから、本研究は性ホルモンの作用に着目し、MFS モデルマウスである *Fbn1*^{C1039G/+}マウスを用いて、MFS の大動脈瘤形成に伴う新たな分子メカニズムの解明を目的とし、下記の結果を得ている。

1. 卵巣摘除術（OVX: ovariectomy）を行った雌の MFS マウスでは上行大動脈径が MFS sham マウスと比べ明らかな変化はみられなか。そのため、エストロゲンによる MFS 大動脈瘤への影響は少ないことが示唆された。
2. プロピオン酸テストステロン（TP）投与により雌 MFS マウスでは大動脈の拡張と、上行大動脈組織のエラスチンの断裂の増加がみとめられた。テストステロンが MFS 大動脈瘤の形成を促進させることが示唆された。
3. 精巣摘除術（ORX: orchietomy）を行った雄の MFS マウスでは大動脈径の拡張が抑制されていた。また、上行大動脈組織のエラスチンの断裂とプロテオグリカンの貯留も抑制されていた。これより、アンドロゲンの減少は MFS 大動脈瘤の拡張を抑制し、大動脈組織細胞外基質の恒常性を維持出来る可能性が示唆された。
4. 雄の MFS ORX マウスでは上行大動脈の ERK1/2 と SMAD2 のリン酸化の亢進が MFS sham マウスと比べ明らかに抑制されていた。さらに MFS sham マウスでみられた大動脈外膜での過剰なマクロファージ の浸潤も ORX により抑制されていた。また、MFS sham マウスの上行大動脈でみられた MMP の過剰な活性化と ROS の亢進も ORX により抑えられていた。MFS マウスの上行大動脈では ORX によるアンドロゲンの低下が TGF- β の non-canonical pathway の ERK と canonical pathway の SMAD シグナルを抑制し、マクロファージ浸潤の抑制による炎症の改善と MMP、

ROS 亢進を抑制することが示唆された。

5. 雄の MFS sham マウス上行大動脈組織では特に F4/80 と IL-6 の過剰な発現がみとめられ、ORX により抑制されていた。さらに *in vitro* の実験ではテストステロンで刺激した RAW264.7 細胞の IL-6 と IL-1 β の過剰発現がみられた。テストステロンがマクロファージに直接作用し、炎症性サイトカインの発現増加を促進させることで MFS 大動脈瘤組織の炎症を亢進させ、病態を増悪させた可能性が示唆された。

以上、本論文はアンドロゲンが MFS 大動脈瘤の形成における性差の重要な原因因子であることを突き止め、男性 MFS 患者の大動脈イベントの発症リスクが女性よりも高いのは、アンドロゲンの存在による炎症への関与が重要であり、特に IL-6 を介した可能性が高いことが示唆された。これにより、MFS の大動脈瘤形成における性的二型性の原因となる新たな分子メカニズムを見出し、今後の MFS 大動脈瘤の治療に新たな方向性を示すことができるものとする。

よって本論文は博士（（医 学））の学位請求論文として合格と認められる。