

審査の結果の要旨

氏名 八木宏樹

マルファン症候群(MFS)は *FBNI* 遺伝子の変異によって生じる常染色体優性の遺伝性疾患であるが、大動脈瘤形成の分子病態は依然として不明である。本研究の目的は、MFS における大動脈瘤形成の未知の分子機序を明らかにし、新たな治療薬を探索することである。そこで、MFS の大動脈瘤形成と酸化ストレスの関連について、マルファンモデルマウスである *Fbn1*^{C1039G/+} マウスを用いて検証し、下記の結果を得ている。

1. *Fbn1*^{C1039G/+} マウスの大動脈を用いて、DHE(dihydroethidium)染色を実施したところ、野生型(WT)マウスの大動脈と比較し、スーパーオキシド(O₂⁻)由来の酸化ストレスが有意に亢進していた。続いて、O₂⁻の発現起源を評価すべく、キサンチンオキソレダクターゼ(xanthine oxidoreductase: XOR)に着目し、*Xdh* (xanthine dehydrogenase)の mRNA 発現を評価したところ、WT マウスと比較し有意に上昇していた。また免疫染色で XOR の発現を評価したところ、WT マウスと比較し、*Fbn1*^{C1039G/+} マウスの血管内皮細胞に有意な発現の上昇を認め、キサンチンオキシダーゼ(xanthine oxidase: XO)の活性が亢進していた(1.80 ± 0.34 vs 0.54 ± 0.07 mU/mg protein, p<0.05, n=4)。この結果から、MFS における大動脈瘤形成のメカニズムに XO 由来の酸化ストレスが関与していることが示唆された。
2. *Fbn1*^{C1039G/+} マウスに XO 阻害剤を投与し、大動脈瘤が抑制されるか検証した。その結果、*Fbn1*^{C1039G/+} マウスの XO 阻害剤投与群では非投与群と比較し、大動脈基部径とその変化率が有意に抑制された。病理学的分析では、*Fbn1*^{C1039G/+} マウスの XO 阻害剤投与群では非投与群と比較し、エラスチンの断裂(9.2 ± 0.7 vs 3.6 ± 0.4 エラスチン断裂数/一視野, p<0.01, n=3~4)や大動脈壁厚(123.2 ± 3.7 vs 85.2 ± 5.8 μm, p<0.01, n=3~4)が有意に改善した。
3. *Fbn1*^{C1039G/+} マウスに対する XO 阻害剤の効果について、XO の発現、酸化ストレス、さらに Smad や ERKs(extracellular signal-regulated kinases)リン酸化のシグナル、MMP 活性化などの評価も実施した。その結果、DHE 染色では、*Fbn1*^{C1039G/+} マウスの XO 阻害剤投与群の大動脈で活性酸素種(ROS)の産生が抑制され、免疫染色では ERKs シグナルならびに Smad シグナルの亢進が抑制されていた。また XO 阻害剤投与群で MMP の活性化も減弱していた。
4. MFS の患者と拡張型心筋症にて心移植を受けたレシピエントの大動脈の免疫染色の検討でも、MFS の患者の血管内皮細胞における XO の発現は上昇しており、ROS の

産生が亢進していた。またその下流の ERKs シグナルと TGF- β /Smad シグナルも活性化しており、中膜へのマクロファージの浸潤も明らかであった。マウスモデルだけでなく、MFS の患者にも同様のメカニズムが示唆された。

以上、本論文は MFS における大動脈瘤形成に血管内における XO 由来の酸化ストレスが重要な要因であることを見出し、XO 阻害剤により MFS における大動脈瘤形成を抑制できる可能性を初めて明らかにした。MFS の患者の大動脈瘤に対して、XO 阻害剤が新たな薬物療法となり得る可能性が示唆され、学位の授与に値するものと考えられる。