

博士論文(要約)

マルファン症候群の大動脈瘤形成に
キサンチンオキシダーゼ由来の酸化ストレスが
関与している

八木 宏樹

論文の内容の要旨

論文題目 マルファン症候群の大動脈瘤形成にキサンチンオキシダーゼ由来の酸化ストレスが関与している

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。特に大動脈基部拡大を中心とした洋梨状の拡張病変(瘤)は、生命予後に直結する。今までの基礎研究の成果により、アンジオテンシン II 1 型(AT₁)受容体の活性化とトランスフォーミング増殖因子-β(Transforming growth factor-β: TGF-β)シグナルの活性化が病態に関与していることが明らかとなり、選択的 AT₁ 受容体拮抗薬による薬物療法が試みられたが、β 遮断剤に優る大動脈瘤形成の抑制効果は認められなかった。現在の問題点は、MFS の大動脈瘤に対する治療はあくまで降圧治療と予防的な外科手術であり、薬物療法では完全に大動脈瘤形成を抑制できない点である。

そこで我々は、MFS における大動脈瘤形成の新たな分子機序を解明し、新たな治療薬を探索していく必要があると考えた。以前より大動脈瘤の形成に酸化ストレスが関与していることは知られていたため、MFS の大動脈瘤形成と酸化ストレス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た。

酸化ストレスは、スーパーオキシド(O₂⁻)や過酸化水素(H₂O₂)、ヒドロキシルラジカル(・OH)などの活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)によって引き起こされ、生体内の酸化反応と還元反応のバランスが崩れ前者に傾いた状況である。生体内での ROS はキサンチンオキシドレダクターゼ(xanthine oxidoreductase : XOR)や nicotinamide adenine dinucleotide phosphate オキシダーゼ、ミトコンドリア呼吸鎖によって生じる。

まず、*Fbn1*^{C1039G/+} マウスの大動脈を用いて *Xdh* (*xanthine dehydrogenase*) の mRNA 発現を評価したところ、野生型(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、XO の活性が亢進していた(1.80 ± 0.34 vs 0.54 ± 0.07 mU/mg protein, $p < 0.05$, $n = 4$)。DHE(dihydroethidium)染色でスーパーオキシド由来の酸化ストレスを評価したところ、*Fbn1*^{C1039G/+} マウスの大動脈で有意に亢進していた。この結果から、MSF 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と考え、XO 阻害剤を投与することとした。

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, $p < 0.01$, $n = 3 \sim 4$)や大動脈壁厚(123.2 ± 3.7 vs $85.2 \pm 5.8 \mu\text{m}$, $p < 0.01$, $n = 3 \sim 4$)が有意に改善した。*Fbn1*^{C1039G/+} マウスの大動脈における XO 活性を XO 阻害剤が抑制したためだと考えた。DHE 染色では *Fbn1*^{C1039G/+} マウスの XO 阻害剤投与群の大動脈で ROS の産生が抑制され、免疫染色では *Fbn1*^{C1039G/+} マウスの XO 阻害剤投与群で ERKs (extracellular signal-regulated kinases) シグナルならびに Smad シグナルが抑制されていた。以上より、XO 由来の酸化ストレスの下流で ERKs と TGF- β シグナル/Smad シグナルの活性化が MSF の大動脈瘤形成に関与していることが示唆された。

今回の研究で、MSF 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 MSF 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。今後は、MSF の患者の大動脈瘤に対して XO 阻害剤が有効な薬物療法となり得るか検証していきたいと考えている。