

論 文 内 容 要 旨

題 目 Preventive Effects of Quercetin against the Onset of Atherosclerosis-Related Acute Aortic Syndromes in Mice

(マウスにおける動脈硬化性急性大動脈症候群の発症に対するケルセチンの予防効果)

著者 Masateru Kondo, Yuki Izawa-Ishizawa, Mitsuhiro Goda, Mayuko Hosooka, Yuu Kagimoto, Naoko Saito, Rie Matsuoka, Yoshito Zamami, Masayuki Chuma, Kenta Yagi, Kenshi Takechi, Koichi Tsuneyama, Keisuke Ishizawa

令和 2 年 9 月 30 日発行 International Journal of Molecular Sciences 第 21 巻第 19 号 7226 に発表済

内容要旨

大動脈瘤や大動脈解離といった粥状動脈硬化に関連した急性大動脈症候群は、生命を脅かす疾患である。これらは突然発症し急速に進行するため、予防法の確立が喫緊の課題である。一方、ケルセチンは、様々な野菜や果物に豊富に含まれるフラボノイドの一種であり、心血管疾患リスクを低下させることがこれまでの疫学的な研究により明らかとなっている。そこで我々は、大動脈瘤・大動脈解離易発症モデルマウスに対するケルセチンの効果を検討するとともに、そのメカニズムについて解析した。野生型 C57B6/J マウスに、高血圧を惹起する angiotensin II (Ang II) と、エラスチンの合成を阻害し中膜弾性板の断裂・脆弱化を誘発するリジルオキシダーゼ阻害剤、 β -aminopropionitrile (BAPN) を浸透圧ポンプにより持続的に皮下投与を行うことで、動脈瘤の発症を引き起こすモデルを用いた。また解離易発症モデルマウスとして、上記大動脈瘤モデルマウスに、一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthase: NOS) 阻害剤である *N*^ω-nitro-L-arginine methyl ester を投与し内皮障害を誘発させることで、大動脈解離を高率に発症し得るマウスモデルを用いた。ケルセチン (60mg/kg/day) は大動脈疾患を誘発させる処置を行う 2 週間前から実験終了まで、すなわち大動脈瘤モデルでは 8 週間、大動脈解離モデルでは 6 週間、連日経口投与を行った。マウスの死亡時あるいは実験終了時に大動脈を摘出し、組織学的解析 (弾性板の変性・崩壊)、蛋白・mRNA 発現の測定、ザイモグラフィ-アッセイ、および免疫染色を行った。得られた結果は以下の通りである。

様式(8)

- (1) ケルセチンの投与は大動脈瘤発症率、大動脈解離発症率、死亡率を、それぞれ75%から45%、17%から10%、33%から15%まで低下させた。
- (2) 弾性板の変性をスコア化したところ、ケルセチン投与群（変性スコア 2.2 ± 0.2 ）においてケルセチン非投与群（変性スコア 2.9 ± 0.3 ）に比べ改善していることが明らかとなった。
- (3) 血管内皮細胞における接着分子である vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) の発現やマクロファージの浸潤、細胞外マトリックス分解酵素 pro matrix metalloproteinase (MMP)-9 活性を抑制した。
- (4) 培養ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) においてケルセチンは、炎症性サイトカインである tumor necrosis factor- α によって増加した VCAM-1 発現を阻害し、血管内皮機能の維持・保護に重要な役割を示す eNOS 発現の減少を回復させた。
- (5) ケルセチンは HUVEC において、内皮細胞保護分子として知られている extracellular signal-regulated protein kinase 5 (ERK5) のリン酸化を誘導した。

以上の結果より、ケルセチンは ERK5 リン酸化、eNOS 発現上昇など血管内皮細胞保護効果による VCAM-1 発現抑制を介して、大動脈壁へのマクロファージの浸潤を抑制し抗炎症作用を示した。その結果マクロファージ由来の MMP-9 活性が抑制され、弾性板の変性を抑制し得る可能性が示唆された。以上の機序を介して、ケルセチンの投与は粥状動脈硬化に関連した急性大動脈症候群の発症予防に有用である可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1487 号	氏名	近藤 正輝
審査委員	主査 佐田 政隆 副査 秦 広樹 副査 竹谷 豊		

題目 Preventive Effects of Quercetin against the Onset of Atherosclerosis-Related Acute Aortic Syndromes in Mice
(マウスにおける動脈硬化性急性大動脈症候群の発症に対するケルセチンの予防効果)

著者 Masateru Kondo, Yuki Izawa-Ishizawa, Mitsuhiro Goda, Mayuko Hosooka, Yuu Kagimoto, Naoko Saito, Rie Matsuoka, Yoshito Zamami, Masayuki Chuma, Kenta Yagi, Kenshi Takechi, Koichi Tsuneyama, Keisuke Ishizawa
令和2年9月30日発行 International Journal of Molecular Sciences 第21巻第19号7226に発表済
(主任教授 石澤 啓介)

要旨 大動脈瘤や大動脈解離といった急性大動脈症候群は、生命を脅かす疾患である。これらは突然発症し急速に進行するため、予防法の確立が求められている。一方、ケルセチンは、様々な野菜や果物に豊富に含まれるフラボノイドの一種であり、心血管疾患リスクを低下させることがこれまでの疫学的な研究により明らかとなっている。しかしながら、ケルセチンの急性大動脈症候群発症に対する影響は明らかになっていない。

申請者らは薬剤誘発性の動脈瘤・動脈解離易発症モデルマウスに対するケルセチンの効果を検討するとともに、そのメカニズムについて解析した。

野生型 C57B16/J マウスに高血圧を惹起する angiotensin II (Ang II) と中膜脆弱化を引き起こす β -aminopropionitrile (BAPN) を投与する動脈瘤モデル、及び、Ang II、BAPN に加えて

内皮障害を誘発する endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 阻害剤を投与する大動脈解離易発症モデルマウスを作製した。それぞれのマウスにおいてケルセチン(60 mg/kg/day)の投与が及ぼす影響について、発症率、大動脈組織学的解析、タンパク質・mRNA 発現の測定、ザイモグラフィアッセイ、および免疫染色を行い評価した。

得られた結果は以下の通りである。

- (1) ケルセチン投与は大動脈瘤発症率、大動脈解離発症率、死亡率を低下させた。
- (2) ケルセチンは弾性板エラスチンの変性・崩壊を改善させた。
- (3) ケルセチンは大動脈組織において vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) 発現、マクロファージの浸潤、細胞外マトリックス分解酵素活性を抑制した。
- (4) Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) においてケルセチンは、tumor necrosis factor- α によって増加した VCAM-1 発現を阻害し、血管内皮機能の維持・保護に重要な役割を示す eNOS 発現の減少を回復させた。
- (5) ケルセチンは HUVECs において、内皮保護分子である extracellular signal-regulated protein kinase 5 の活性化を誘導した。

以上の結果から、ケルセチンが血管内皮細胞保護効果を介して、抗炎症作用、弾性板の変性抑制作用を示すことで、大動脈瘤、大動脈解離の発症を予防し得る可能性が示唆された。本研究成果は、急性大動脈症候群の発症予防に寄与するものであり、学位授与に値すると判定した。