

学位論文抄録

心血管病におけるアンジオポエチン様因子 2 の機能解明
(Angiotensin-like protein 2 function in cardiovascular disease)

堀尾 英治

指導教員

小川 久雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器内科学

尾池 雄一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻分子遺伝学

学位論文抄録

【目的】 心血管病 (cardiovascular disease; CVD) は、その大部分は動脈硬化が原因であり、現在も大きな死亡原因のひとつである。近年の研究で、動脈硬化は血管壁での慢性炎症がその病態の発症、進展に深く関わっていることが明らかになってきているが、その分子機構の詳細についてはまだ不明な点が多く残されている。一方、アンジオポエチン様因子2 (Angiopoietin-like protein 2 ; Angptl2) は、肥満、慢性関節リウマチなどの慢性炎症を基盤とした病態の発症、進展に強く関与していることが明らかとなっている。本研究の目的は、動脈硬化の発症、進展におけるAngptl2の機能を解明し、その病態形成の機序を明らかにすることである。

【方法】 冠動脈疾患患者の冠動脈サンプル、および動脈硬化のモデルマウスである、アポリポプロテインE欠損マウス (apolipoprotein E knock out; ApoE^{-/-}) の大動脈を用い、動脈硬化とAngptl2の関連について検討した。ApoE^{-/-}マウスおよびApoE^{-/-}/Angptl2^{-/-}マウスを用いて、動脈硬化性プラークの定量化、および接着因子、炎症性サイトカインなどの遺伝子発現について検討した。さらに、ApoE^{-/-}/Tie2-Angptl2 Tgマウスを作製し、同腹のApoE^{-/-}マウスとで動脈硬化性プラークの定量化、および接着因子、炎症性サイトカインの発現について検討した。最後に正常ヒト冠動脈内皮細胞 (human coronary artery endothelial cell; HCAEC) を用いて、Angptl2により血管内皮細胞が活性化されるメカニズムについて検討を行った。

【結果】 冠動脈疾患患者群では有意に血中Angptl2濃度が上昇を認め、Angptl2は血管内皮細胞、動脈硬化性プラーク内にマクロファージに強く発現していた。ApoE^{-/-}マウスでは、動脈硬化の進行とともに大動脈におけるAngptl2の発現は上昇し、血管内皮細胞、動脈硬化性プラーク内のマクロファージで強くAngptl2の発現を認めた。ApoE^{-/-}/Angptl2^{-/-}マウスでは、同腹のApoE^{-/-}マウスに比し動脈硬化性プラークの形成が抑制され、血管における接着因子や各種炎症性サイトカインの遺伝子発現も有意に抑えられていた。ApoE^{-/-}/Tie2-Angptl2 Tgマウスでは、動脈硬化性プラークの形成が増悪しており、接着因子や各種炎症性サイトカインの遺伝子発現も有意に上昇していた。HCAECにAngptl2蛋白の添加でNF-κBの活性化を認めた。またHCAECにAngptl2蛋白を添加することで、接着因子の遺伝子発現の上昇を認めたが、それらはNF-κB阻害薬の添加で有意に抑えられた。

【考察】 肥満や脂質異常、加齢などの動脈硬化の危険因子により、血管内皮よりAngptl2が分泌され、自己分泌、傍分泌的に作用することでNF-κBの活性化を介して、血管の炎症を引き起こし動脈硬化性疾患の発症に強く関与することを明らかにした。

【結論】 Angptl2は、慢性炎症の誘導を介して動脈硬化性疾患の発症に深く関与しており、その発現制御は新たな治療戦略となり得る。