



TITLE:

Inhibition of microRNA-33b specifically ameliorates abdominal aortic aneurysm formation via suppression of inflammatory pathways(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Yamasaki, Tomohiro

CITATION:

Yamasaki, Tomohiro. Inhibition of microRNA-33b specifically ameliorates abdominal aortic aneurysm formation via suppression of inflammatory pathways. 京都大学, 2023, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2023-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24484>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏名	山崎智弘
論文題目	Inhibition of microRNA-33b specifically ameliorates abdominal aortic aneurysm formation via suppression of inflammatory pathways (マイクロ RNA-33b の阻害は、炎症経路の抑制を介して腹部大動脈瘤形成を特異的に改善する)		
(論文内容の要旨) 腹部大動脈瘤 (AAA) は致命的な疾患であるが、現在まで有用な治療薬は確立されていない。以前、microRNA (miR) -33 欠損マウスでは、野生型マウスと比較して、抗炎症経路を介して AAA 形成が抑制されることが報告されたため、今回の検討に至った。マウスには miR-33 が 1 つしかないが、ヒトには miR-33a と miR-33b の 2 つの miR-33 が存在する。核酸医薬は、従来の小分子化合物が標的とできない核酸を対象とし、短期間に開発が可能である。今回、AAA の新しい治療戦略として、miR-33a および miR-33b を個別に抑制できる anti-miR-oligonucleotide (AMO) を作製した。 ヒト細胞でこれらの AMO の効果を確認したところ、大動脈を構成する細胞種において、anti-miR-33a により miR-33b のホスト遺伝子である <i>SREBF1</i> の発現が上昇した。この現象は anti-miR-33b では起こらず、anti-miR-33b がより有効であると考えられた。 次にこの効果をヒトと同様に miR-33a と miR-33b を持つ miR-33b knock-in マウスにおいて、塩化カルシウム (CaCl ₂) 誘発 AAA モデルで検証したところ、anti-miR-33b 投与により、AAA 形成が改善し、 <i>Abca1</i> の発現は増加した。血清脂質プロファイルでは、anti-miR-33b 投与群にて HDL-C の増加を認めた。組織学的検査では、anti-miR-33b 投与群にて弾性組織破壊は軽微となり、MMP9 陽性マクロファージ数および MCP-1 の発現レベルが有意に減少した。MMP9 および MMP2 活性、リン酸化 c-Jun N-terminal kinases (JNK) タンパクレベル、血清 MCP-1 および TNF- α 値は anti-miR-33b 投与群で有意に低下していた。これまで、miR-33 を阻害するとマクロファージの代謝が変化し、極性が M2 に移行して抗炎症作用を示すことが報告されており、実際、anti-miR-33b 投与群でマクロファージの極性が M2 へシフトしていた。また、大動脈の RNA-seq 解析では、anti-miR-33b 投与群にて炎症反応を誘発する遺伝子群は抑制され、抗炎症作用を有する遺伝子発現が上昇していた。また、anti-miR-33b により miR-33 標的遺伝子の <i>Prkaa1</i> 、 <i>Cpt1a</i> 、 <i>Crot</i> 、 <i>Hadhb</i> の発現は上昇しており、これらも M2 マクロファージの極性の変化と炎症反応の抑制を誘導していると考えられた。 AAA 形成においては、 <i>Srebf1</i> や miR-33b の発現が増加し、 <i>Abca1</i> の発現が減少している。細胞内コレステロールの増加は、LXR の転写活性化を介して <i>Srebf1</i> をさらに増加させ、IL-1 β の産生を促進し、AAA 形成につながると考えられる。Anti-miR-33b の投与により、 <i>Abca1</i> 量が増加するためコレステロールが低下し、上記の悪循環が生じずに大動脈の炎症が抑制されることが考えられた。さらに HDL-C 上昇や TG 低下などの脂質プロファイルの改善も抗炎症効果を期待できる。これらのことから、anti-miR-33b 投与により、AAA が抑制されることが考えられた。 現在、明確な治療法が確立されていない大動脈瘤の新たな治療法の開発は喫緊の課題である。本研究は、miR-33b の抑制が細胞内代謝の変化を介して炎症を抑制し、AAA 治療に有効である可能性を示唆するものであった。			

(論文審査の結果の要旨)

現在、腹部大動脈瘤 (AAA) の有用な治療法は確立していない。マウスには microRNA (miR)-33 は 1 つ存在するが、ヒトには miR-33a/-33b の 2 つが存在する。ヒトモデルの miR-33b knock-in マウスにおいて AAA モデルを作成し、miR-33b を抑制する核酸医薬 (anti-miR-33b) の効果を検討した。Anti-miR-33b 投与群では AAA 形成が改善し、*Abca1* の発現が上昇した。血清 HDL-C は増加、弾性組織破壊は軽微となり、MMP9 陽性マクロファージ数および MCP-1 発現は低下した。MMP9 及び MMP2 活性、リン酸化 JNK 発現レベル、血清 MCP-1 及び TNF- α 値は低下した。これらは、anti-miR-33b 投与にてマクロファージの極性変化を生じ、炎症反応が抑制されたためと考えられた。

AAA においては、*Srebf1* や miR-33b の発現上昇、*Abca1* の発現低下を認めた。細胞内コレステロール増加は、LXR を介して *Srebf1* を更に増加させ、IL-1 β の産生を促進し、AAA 増悪に繋がると考えられる。Anti-miR-33b 投与により、*Abca1* の発現が上昇し、細胞内コレステロールが低下し、炎症が抑制される可能性が考えられた。

以上の研究は AAA における miR-33b の新たな分子機序解明に貢献し、今後の AAA に対する治療法の探索に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 1 2 月 1 4 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降