

# 学位論文抄録

腹部大動脈瘤におけるアンジオポエチン様因子2の機能解明  
(Roles of Angiopoietin-like protein 2 in pathogenesis of abdominal aortic aneurysm)

田 爪 宏 和

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻心臓血管外科学

指導教員

川筋 道雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻心臓血管外科学

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】腹部大動脈瘤（abdominal aortic aneurysm；AAA）は、その組織学的所見から血管壁における慢性炎症の関与が指摘されているが、詳細な瘤形成の機序については未解明な部分が多い。アンジオポエチン様因子 2（Angiopoietin-like protein 2；Angptl2）は、肥満、関節リウマチ、癌などの慢性炎症を基盤とした病態の発症・進展に強く関与することが近年明らかになっている。本研究は AAA における Angptl2 の機能を解明し、瘤形成の機序を明らかにすることが目的である。

【方法】AAA 患者切除組織を免疫組織染色および RT-PCR 法を用いて、Angptl2 の発現と局在および炎症性サイトカインの遺伝子発現について検討した。また野生型および *Angptl2*<sup>-/-</sup>マウスを用いて、塩化カルシウム塗布による AAA モデルを作製し、瘤のサイズや組織像・炎症性サイトカインの遺伝子発現および matrix metalloproteinase(MMP) -9, 2 の活性について検討した。さらに、野生型および *Angptl2*<sup>-/-</sup>マウスの骨髄移植後、AAA モデルを作製し解析した。最後に *Angptl2*<sup>-/-</sup>マウスの腹腔マクロファージ（MΦ）における炎症性サイトカインおよび MMP9 の発現・活性を検討した。

【結果】AAA 患者の血管拡張部（瘤部）の血管壁に浸潤した MΦ に一致して Angptl2 の発現を認めた。拡張部においては非拡張部位に比べ MΦ の浸潤が有意に増加し、Angptl2 および炎症性サイトカインの発現、MMP-9, 2 活性において有意な上昇を認めた。*Angptl2*<sup>-/-</sup>マウスでは、野生型マウスと比べ瘤形成が抑制されるとともに、炎症性サイトカインおよび MMP の発現・活性が有意に低下していた。さらに野生型マウスに *Angptl2*<sup>-/-</sup>マウスの骨髄移植を行った群では瘤形成が抑制されたが、*Angptl2*<sup>-/-</sup>マウスに野生型マウスの骨髄移植を行った群では瘤形成が抑制されなかった。*Angptl2*<sup>-/-</sup>マウスの腹腔 MΦ は、炎症性サイトカインおよび MMP-9 活性の抑制を認め、これらの発現・活性は Angptl2 蛋白の添加により有意に上昇した。

【考察】AAA における病態形成には、浸潤した MΦ が分泌する Angptl2 が、autocrine/paracrine により MΦ に作用することで、炎症性サイトカインの発現上昇および MMP-9 の活性化を引き起こし、血管壁での慢性炎症および壁構造の分解が持続する機序が重要であることを明らかにした。一般的に大動脈瘤部においては、活性酸素の産生や慢性的な低酸素状態が認められる。Angptl2 はこれらの状態において発現誘導されることがすでに明らかにされており、AAA においても同様の機序で発現誘導されることにより、慢性炎症の状態が持続するものと考えられた。

【結論】Angptl2 は、慢性炎症の誘導を介して腹部大動脈瘤病態形成に寄与しており、その発現制御は新たな治療標的となり得る。