

論文の要旨

申請者 白石安永

研究論文題目

SOD1 及び SIRT1 を介したアンジオテンシン II による 血管障害のメカニズムの検討

1 目的

高血圧は我が国では約4300万人の患者が存在すると推定され、脳血管疾患や心血管疾患のリスクの一つとなっている。高血圧患者の予後は、血管内の圧が高くなることによる物理的な障害に加え、心血管系の構造的変化（リモデリング）による障害が影響すると考えられ、降圧療法に加えリモデリングを抑制することが重要な治療目標となっている。しかし、高血圧による血管障害・リモデリングの詳細なメカニズムは不明である。

本研究では、アンジオテンシンII（Ang II）による血管障害・リモデリングのメカニズムを、Ang IIによって誘発される酸化ストレスと炎症の観点からの解明を目的とした。①第一章では細胞質活性酸素種の代謝を担うSuperoxide Dismutase1（SOD1）を欠損したマウスに、Ang IIを持続皮下投与して、活性酸素種と血管リモデリングの関係を検討した。②第二章では、長寿遺伝子としても知られ、抗酸化ストレス作用や抗炎症作用を有するサーチュイン1（SIRT1）の欠損マウスにAng IIの投与を行い、血管に対する酸化ストレスや炎症の関与についてさらに検討した。

2 対象並びに方法

- ① SOD1欠損マウス（SOD1^{-/-}）に、Ang IIを持続皮下投与（3.2 mg/kg/日）し、血管の形態学的変化を調べるとともに、活性化している細胞内シグナルを検出した。また、ラット培養血管平滑筋細胞（VSMC）にSOD1 siRNAを投与することでSOD1の発現を低下させたり、PEG-catalaseを用いることでSOD1の代謝産物である過酸化水素（H₂O₂）を分解し低下させたりすることで、血管リモデリングのメカニズムの検討を行った。
- ② 血管平滑筋特異的SIRT1欠損マウス（SMKO）を作製し、比較的低用量のAng IIを持続皮下投与（1.0 mg/kg/日）し、血管の形態学的変化およびメカニズムを検討した。また、大動脈から血管平滑筋を採取・培養し、メカニズムの検討を行った。

3 成績

- ① 野生型マウス (WT) と SOD1^{-/-}両群において、Ang II 投与により同程度に収縮期血圧の上昇を認めるが、血管壁肥厚の程度は SOD1^{-/-}で軽微であった。SOD1^{-/-}の大動脈では、炎症性サイトカインである IL-6 が低下しており、その下流である STAT3 のリン酸化 (活性) が低下していた。VSMC による検討により、SOD1 が欠損すると、Ang II による IL-6 の自己分泌・傍分泌が低下し、さらに IL-6 自体の作用も減弱することで、STAT3 が活性化しにくくなり、リモデリングが減弱すると考えられた。また PEG-catalase を用いて細胞質の H₂O₂ の分解を促進すると、同様に Ang II によるリン酸化 STAT3 の発現が減弱し、SOD1 によって産生される細胞質の H₂O₂ が中心的な役割をしていることが推察された。
- ② SMKO の Ang II 投与群では、WT と比較し血圧上昇の程度が減弱しているにもかかわらず、投与 5 日目で約半数のマウスに大動脈解離を認められた。SMKO では大動脈で MMP9 の発現や酸化ストレスの亢進が認められ、それにより活性化した MMP9 によって大動脈壁の弾性線維の断裂が生じ、大動脈解離を起こしたものと考えられた。大動脈壁の構造を保つうえで SIRT1 が重要な働きをしていることが推察された。

4 考察

SOD1は細胞質のH₂O₂産生酵素としてとらえることができる。以前より *in vitro*ではH₂O₂が細胞の肥大に関連していることが報告されているが、本研究では *in vivo*でSOD1^{-/-}を用いて細胞質H₂O₂を低下させると、炎症性サイトカインであるIL-6の分泌と作用が減弱し、Ang IIによる大動脈血管壁の肥厚が抑制されることを示した。血管壁の肥厚に酸化ストレスと炎症が関与していることが示唆された。次に、SMKOにAng IIを投与すると、高率に大動脈解離が発症した。炎症によって惹起されるMMP9の産生と酸化ストレスによる活性化が亢進しており、弾性線維を分解することで、大動脈壁の脆弱化から大動脈解離を起こすという機序が考えられた。いずれのマウスモデルもAng IIの昇圧作用とは独立して、酸化ストレスと炎症が関連し、細胞局所の酸化ストレスや炎症が影響することで、血管障害・リモデリングが発生したものと示唆された。

5 結論

高血圧症の血管障害に、酸化ストレスと炎症が関与しており、それらが相互に影響しあっていることが明らかになった。高血圧を治療する上で、血圧の値のみを指標にするだけでなく、昇圧によらない血管障害の予防を対象とした治療が必要になると考えられ、酸化ストレスや炎症のバランスを保つことを目的に、SOD1とSIRT1を標的とした治療が候補の一つになる可能性が考えられた。