

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2959 号	氏名	西田 憲史
審査担当者	主査	中村 稔一郎 (印)	
	副主査	上野 高史 (印)	
	副主査	甲斐 久史 (印)	
主論文題目： High Salt Intake Worsens Aortic Dissection in Mice (塩分負荷はマウス大動脈解離を増悪させる)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究は、大動脈解離 (AD) と塩分過剰摂取との関連における IL-17A の関与について、IL-17A 欠損 (IL17KO) 動物および培養血管平滑筋細胞をもちいて検討している。IL17KO マウス大動脈の実験から、AD においては炎症関連遺伝子ではなく、細胞外マトリックス (ECM) 関連遺伝子の発現が変動していること、および ECM のコラーゲン線維構築の変化により大動脈壁の伸展性が增大していることを見出し、さらに培養血管平滑筋における遺伝子動態解析結果から、ECM における IL-17A の TGF- β 経路抑制がその要因であることが示されている。これら結果に基づき、IL-17A による大動脈壁伸展性低下が塩分過剰摂取に起因する血行動態負荷により AD の増悪を助長すると結論付け、臨床的観点において AD 発症低下に貢献できる可能性に繋がることから本研究は学位論文に相応しいと判断された。

論文要旨

大動脈解離 (AD) は前兆なく突然発症する致死的疾患である。塩分の過剰摂取は心血管疾患の危険因子であるが、AD との関係は不明である。本研究では、申請者が開発したマウス AD モデルおよび血管平滑筋細胞培養を用いて、塩分過剰および炎症性サイトカイン IL-17A の AD への関与を検討した。

塩分過剰はマウス AD を増悪させた。IL-17A の欠損 (IL17KO) のみでは AD は抑制されなかったが、塩分過剰による AD 増悪は抑制された。予想に反して IL17KO 大動脈では炎症関連遺伝子の発現ではなく、細胞外マトリックス (ECM) 関連遺伝子の発現が変動していた。IL17KO 大動脈では ECM 構築変化により壁の伸展性が增大していた。そのメカニズムとして、IL-17A が ECM 代謝制御の中核である TGF- β 経路を抑制するためであることが、大動脈組織解析および血管平滑筋細胞培養系の実験から示唆された。

これらの結果から、IL-17A は大動脈壁の伸展性を低下させることで塩分過剰による大動脈壁ストレスを増大させ、AD 増悪を助長すると考えられた。臨床的観点からは、塩分制限が AD 発症低下に貢献できる可能性が示された。