

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1304 号	氏名	伊東 壮平
審査担当者	主査	中村 桂一郎	(印)
	副主査	杉本 圭	(印)
	副主査	甲斐 乙史	(印)
主論文題目：MRTF-A promotes angiotensin II-induced inflammatory response and aortic dissection in mice (MRTF-A はマウス大動脈においてアンジオテンシン II による炎症応答と大動脈解離の発症を促進する)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究では、致死性疾患である大動脈解離病態の要因の一つとされる炎症に着目し、その惹起過程においてストレス応答因子 MRTF-A の果たす役割について解析されている。その結果、第 1 に、MRTF-A ノックアウト動物においては、通常アンジオテンシン II 持続皮下注により野生型では 4 日目に発症する大動脈解離が抑制されることを明らかにした。さらに、MRTF-A の大動脈解離への関与について明確にするために、解離発症前において、トランスクリプトーム解析から炎症、アポトーシスの関与を明確に示した上で、炎症細胞 (CD45) 浸潤、炎症性サイトカインの発現と分布 (IL6)、STAT3 活性、TUNEL 染色によるアポトーシス検出等の解析を行っている。また、MRTF-A 阻害薬の投与実験を実施して阻害薬が有意に大動脈解離を抑制することを示している。今後、ヒト大動脈解離病態解明との関連において有意義な基礎研究であると認められることから、学位論文として相応しいと判断された。

論文要旨

大動脈解離は、致死性の大血管疾患である。近年、解離病態における炎症の重要性が示されているが、どのように炎症が惹起されるかはわかっていない。我々はストレス応答因子 **MRTF-A** が、マウス大動脈解離病態で重要な役割を果たすことを明らかにした。野生型マウスに対するアンジオテンシン II (AngII) 持続皮下注は投与 4 日目に大動脈解離を引き起こす。一方で MRTF-A ノックアウトマウスでは解離の発症が抑制された。解離発症前の AngII 投与 1 日目のトランスクリプトーム解析では、野生型マウスで炎症応答およびアポトーシスが誘導され、MRTF-A ノックアウトマウスではそれらが抑制されることが示された。また、MRTF-A 依存的な炎症性サイトカインの発現、および大動脈壁細胞のアポトーシスを認めた。さらに MRTF-A 阻害薬 CCG-203971 は AngII による大動脈解離発症を一部抑制し、大動脈解離の発症予防に有用であることを示した。これらの結果は、MRTF-A が AngII によるストレス応答を炎症およびアポトーシスの誘導に変換し、大動脈解離の発症を招くことを示しており、MRTF-A 阻害の臨床応用が期待される。