

## 審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2918 号	氏名	大野 聡子
審査担当者	主査	甲斐 久史	(印)
	副主査	中村 桂一郎	(印)
	副主査	上野 高史	(印)
主論文題目：The role of macrophage Socs3 in the pathogenesis of aortic dissection (大動脈解離病態におけるマクロファージ Socs3 の役割)			

### 審査結果の要旨 (意見)

本研究はマクロファージの IL6 系シグナルがマクロファージと平滑筋の分化に変調をきたし、炎症と修復の不均衡から大動脈解離の発症に至ることを示した研究である。マクロファージ特異的な遺伝子介入でありながら平滑筋の表現系に着目し炎症亢進のみでなく修復不全を見出した点は興味深い。

発症前の変化に焦点を当て、臨床的には急性発症と考えられている解離が、実は前駆的な多段階の分子変化を経ることを明らかにしている。解離に特異的な危険因子がなく急性発症であるため一次予防が難しく、発症後は内科的介入法がないことを踏まえると、臨床的な発展にも期待できる画期的な研究と言える。

講演内容、質疑応答も論理的で、医学博士の学位に値する研究と考える。

### 論文要旨

大動脈解離は大動脈中膜が突然断裂する致死的疾患である。従来の研究から解離病態では IL-6 が重要とされている。

我々は、マクロファージ(Mφ)でのみ IL-6 下流の STAT3 活性が亢進する Mφ 特異的 Socs3 ノックアウト(mSocs3-KO)を作成し、野生型と比較した。大動脈硬化とアンジオテンシン II 投与によるストレスは、1 週間後に大動脈分枝付近の中膜に局所断裂を発症させた。この局所断裂は、野生型では 6 週間までに治癒したが、mSocs3-KO では解離に進展した。mSocs3-KO では、解離発症前から細胞増殖や炎症応答が亢進し、Mφ が炎症性に分化していた。また、TGFβシグナルの変調とともに、平滑筋の合成型への分化が阻害されていた。ヒト解離組織では破壊進行部位で Mφ の STAT3 活性が亢進していた。

以上より、Mφ IL-6 シグナルの亢進は、Mφ が司る炎症の亢進と平滑筋が司る修復の抑制という不均衡を来し、解離発症を促進すると考えられた。現時点では突然発症すると考えられている解離であるが、本研究では発症前に多段階のストレス応答が起こることが示され、そこに診断・治療介入の機会があることが示唆された。