




## 審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2919 号	氏名	西原 通秀
審査担当者	主査	上野 高史	 (印)
	副主査	甲斐 久史	 (印)
	副主査	中村 桂一	 (印)
主論文題目： The role of IL-6 in pathogenesis of abdominal aortic aneurysm in mice (マウス大動脈瘤病態における IL-6 の役割)			

### 審査結果の要旨 (意見)

本研究はその病態進展に慢性炎症が深く関与している腹部大動脈瘤の病態解明のため、マウス大動脈瘤モデルで主要な炎症性サイトカインの一つである IL-6 を阻害する事でその機能を検討している。IL-6 阻害により瘤形成は抑制されたが、完全な抑制に至らなかった。そこで瘤組織や血清中の各種分子について遺伝子レベルまで解析し、IL-6 阻害は主要な炎症性サイトカインや細胞内シグナル分子、細胞外マトリクスの分解酵素等に影響を与えずに、細胞の遊走、浸潤を抑制する事で瘤病態の進展させない事を初めて示した。腹部大動脈瘤は解離なども含めて中年期以降の世代の突然死の要因として問題視されているが、早期発見が難しく、治療も外科的なアプローチが主流で、未だ内科的に早期発見、早期治療できる有効な手段が見つかっていない。本研究はマウスモデルにおける検討を行っているが、既にヒトに対する同効能の薬剤がリウマチ等への適応で実用化されており、今後ヒト瘤病態での検討を含め臨床に活かすため更なる知見の集積が必要と思われる。

### 論文要旨

腹部大動脈瘤の病態は未だ解明されていないが、炎症の中心的な役割を支持する知見が集積されてきている。炎症反応は様々な可溶性サイトカインによって調整され、中でも IL-6 は主要な炎症性サイトカインの一つである。

我々は、マウスの腹部大動脈周囲に塩化カルシウムを塗布し誘発した実験的大動脈瘤において IL-6 の役割を検討した。IL-6 の中和抗体 MR16-1 の投与は大動脈瘤の進展を抑制した。MR16-1 は Stat3 活性を抑制したが、NF $\kappa$ B や Jnk の活性、あるいはマトリクスメタロプロテアーゼ(Mmp)-2,-9 の発現に影響を及ぼさなかった。トランスクリプトーム分析により、MR16-1 はケモカインとその受容体、細胞接着分子など、炎症細胞の遊走と浸潤の制御因子の発現に影響を及ぼした。イメージングサイトメトリー分析では、MR16-1 が大動脈瘤における細胞浸潤を抑制することが示された。

これらの結果から、IL-6 は大動脈瘤の病態において主に細胞の遊走・浸潤を制御という、比較的限定的な役割を担うことが示された。慢性疾患であるヒト大動脈瘤では持続的な細胞浸潤の制御を介して病態に関与する可能性がある。