

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2335 号

Defective autophagy in smooth muscle cells enhances the healing process of abdominal aortic aneurysm

血管平滑筋細胞のオートファジー機能低下は腹部大動脈瘤の修復過程を促進させる

持田 曜弘 (もちだ あきひろ)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

オートファジーは、飢餓に対するアミノ酸供給などのために、タンパク質などを分解する機構である。近年、このオートファジーの機能低下が、動脈硬化性疾患を含めた様々なヒトにおける疾患と関連する可能性が報告されている。しかしながら、大動脈瘤の発症進展過程における血管平滑筋のオートファジーの役割は十分に明らかになっていない。

10 週齢の雄の ATG7 欠損 (血管平滑筋特異的オートファジー機能低下)・apoE 欠損マウスとコントロール apoE 欠損マウスに浸透圧ポンプを背部の皮下に植え込み、アンギオテンシン II 1,000ng/kg/min を 4 週間持続投与した。アンギオテンシン II 投与後、収縮期血圧は、両群ともそれぞれ有意に増加したが、群間で差を認めなかった。コントロールと比較して ATG7 欠損・apoE 欠損マウスでは有意に死亡率が増加していた。しかしながら、大動脈瘤の発症率に関しては群間で差を認めなかった。大動脈瘤に占める壁内血腫の面積の割合は、平滑筋特異的 ATG7 欠損・apoE 欠損マウスに比較してコントロールマウスで有意に増加していた。組織修復が進行するとマクロファージや  $\alpha$ -SMA 陽性細胞が集積しコラーゲンが豊富な肉芽組織が形成されるが、このような組織像は、コントロールマウスに比較して、平滑筋特異的 ATG7 欠損・apoE 欠損マウスで多く認められた。

本研究の結果、血管平滑筋細胞のオートファジーの機能低下はアンギオテンシン II により誘導される大動脈瘤の組織修復を促進させる可能性があることが明らかになった。