

8	大動脈瘤発症・進展における分子法医病理学的研究	近藤 稔和
---	-------------------------	-------

【目的】 突然死例の約半数の死因は、急性心筋梗塞、大動脈瘤破裂、肺動脈血栓塞などの心臓・大血管疾患である。特に大動脈瘤は通常無症状のまま進行し、破裂による致死率は80~90%である。本邦では年間5万人を超える突然死の10%以上が大動脈瘤破裂によると推定されている。大動脈瘤に対する人工血管置換術やステント留置等の外科治療技術は進歩したが、効果的な予防法・治療薬は未だ確立されていないため、大動脈瘤の発症過程の細胞・分子機構の解明に基づいた予防法あるいは薬物治療法などの開発が望まれている。大動脈瘤の発生・進展は皮膚損傷治癒や肺線維症の病態生理と同様に炎症反応に伴う組織の再構築異常としてとらえることで、サイトカイン等の炎症性メディエーターを介した炎症細胞と線維芽細胞・平滑筋細胞のクロストークの大動脈瘤成立過程への関与を想定するに至った。そこで、炎症性サイトカインの一つ、インターロイキン-6 (Interleukin-6 : IL-6) が大動脈瘤の発生・進展にどのように関与しているのかの分子メカニズムを解析する。

【方法】 8週齢の Balb/c バックグラウンドの *IL-6* 遺伝子欠損マウス (*IL-6*KO) マウスと野生型マウス (WT) マウスを用いて、麻酔下で背部に切開を加えて、ミニポンプを植え込みアンジオテンシンII (1.4 mg/kg/day) の持続的投与により大動脈解離を誘発した。また、HE染色や免疫染色などの病理学的所見の観察や Real-Time RT-PCR による mRNA 発現量の比較はアンジオテンシンII投与後5日目に採取した大動脈を用いて行った。

【結果】 アンジオテンシンII投与により *IL-6* の発現量は増大しており、大動脈瘤形成・進展において *IL-6* が重要な役割を担っていることが考えられた。大動脈瘤の発症率を検討したところ、*IL-6* KO マウスでは WT マウスと比較して発症率が有意に高値であった。さらに、大動脈瘤破裂による生存率解析においては、WT マウスの死亡率は約20%程度であったが、*IL-6* KO マウスの死亡率は約90%であった。大動脈瘤病変部における炎症細胞の浸潤は、*IL-6* KO マウスで WT マウスと比較して、種々の炎症性サイトカイン・ケモカインの発現亢進を伴って増強していた。また *IL-6* KO マウスでは、病変部におけるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) -9 および MMP-12 の発現が顕著に亢進していた。*IL-6* は、炎症性サイトカインやケモカイン、MMPs の発現を抑制し、血管の炎症反応や血管壁の脆弱化に対して防衛的に働くことが示唆された。

大動脈瘤形成における IL-6 の役割

