

京都大学	博士（医学）	氏 名	青木 友浩
論文題目	NF-κB is a key mediator of cerebral aneurysm formation. (NF-κB は脳動脈瘤形成の主要な仲介因子である。)		
(論文内容の要旨)			
脳動脈瘤は、人口の5%に認められる疾患であり、死亡率も後遺症率も高いクモ膜下出血の原因となる重篤な疾患である。くも膜下出血の予防法としては脳動脈瘤の外科的治療法があるが、侵襲的で合併症も無視できないことから、より安全な薬物治療法の開発が切望される。薬物治療のターゲットを見出すためには、脳動脈瘤の形成過程の詳細を分子レベルで明らかにする必要がある。これまでに脳動脈瘤壁にはマクロファージを中心とした炎症細胞が浸潤し脳動脈瘤形成と共に増加する事、IL-1 βや iNOS が脳動脈瘤形成と深く関与する事が報告され、脳動脈瘤形成に血管壁の慢性炎症性変化が寄与する事が示唆されている。Nuclear Factor - kappa B (NF-κB) は炎症に深く関与する転写因子であり、matrix metalloproteinase-2, -9や iNOS, IL-1 β はじめ様々な炎症関連遺伝子を転写レベルで制御していることが明らかになっている。 本研究では、脳動脈瘤誘発動物モデルを用い、脳動脈瘤形成における NF-κB の役割を検討した。まずラットおよびマウスに対し、左総頸動脈閉塞、両側腎動脈後枝閉塞、高塩分食負荷を行うことにより、脳動脈瘤形成を誘発した。このモデルで誘発される脳動脈瘤とヒトの動脈瘤との類似性は病理学的に確認された。免疫組織染色にて、NF-κB が脳動脈瘤形成初期において、主に内皮細胞で活性化されることが明らかになった。Gel Shift 法でも同様に脳動脈瘤形成の初期に NF-κB p50/p65 ヘテロダイマーの転写活性上昇が確認された。NF-κB の活性化は、マクロファージの集積に関与する MCP-1 と VCAM-1 の発現と一致していた。NF-κB ノックアウトマウスでは、脳動脈瘤形成は有意に抑制された。ノックアウトマウスの脳動脈瘤壁では、これまでに報告されている MMP-2, -9, IL-1 β, iNOS, MCP-1, VCAM-1 などの脳動脈瘤増大と関連する炎症反応関連遺伝子群の発現が有意に低下しており、NF-κB が転写レベルでこれらの因子を制御している事が示唆された。さらに、NF-κB の転写活性を抑制する薬剤として核酸医薬である NF-κB decoy oligonucleotides (ODN)を使用した。ODN がNF-κB の転写活性を特異的に阻害することは先の検討で確認済みでありかつ、髄腔内投与された ODN が効率的に脳血管壁に取り込まれる事は FITC ラベルされた ODN を使用して確認した。ODN 投与は、コントロールと比較して有意に脳動脈瘤形成および脳動脈瘤サイズを抑制した。ODN はまた、ノックアウトマウスの場合と同様、脳動脈壁で有意に炎症反応関連遺伝子群の発現を転写レベルで抑制した。さらに、ヒトの脳動脈瘤壁においても NF-κB の活性化がモデル動物と同様、内皮細胞層中心に認められる事を確認した。 以上の結果から、脳動脈瘤形成の初期段階において、NF-κBp50/p65 は主に内皮細胞で活性化され、転写レベルで炎症反応関連遺伝子群の発現を亢進させ、その結果脳動脈瘤形成を促進すると考えられた。また、NF-κB 遺伝子欠損および転写抑制状態において共に脳動脈瘤形成が著明に抑制されたことから、NF-κB が脳動脈瘤形成の中心的な促進因子である事が確認された。さらに脳動脈瘤の非侵襲的薬物治療法の開発に向けて、NF-κB 抑制が効果的な脳動脈瘤治療のターゲットとなる可能性が示された。			

（論文審査の結果の要旨） 脳動脈瘤は、重篤な疾患であるクモ膜下出血の主要な原因となる。しかし、病態形成機序の分子レベルでの詳細は明らかでない。 本研究では、血行力学的ストレス誘発による脳動脈瘤動物モデルを用い、脳動脈瘤形成への炎症性転写因子NF-κBの役割が検討された。NF-κB p50/p65二量体が脳動脈瘤形成初期に、主に内皮細胞で活性化されることが示された。NF-κBの活性化は、既報のMMP, IL-1β, iNOS, MCP-1など脳動脈瘤形成に関与する炎症関連遺伝子群の発現と一致していた。NF-κB欠損マウスでは、炎症反応関連遺伝子群の発現低下を介し脳動脈瘤形成は有意に抑制された。さらに、NF-κBの転写活性を抑制するdecoy oligonucleotides (ODN)を使用すると、投与されたODNは炎症反応関連遺伝子群の発現を抑制し、結果脳動脈瘤形成およびそのサイズを有意に抑制した。さらに、ヒトの脳動脈瘤壁でもNF-κBの活性化がモデル動物と同様に認められた。 以上の結果から、NF-κB p50/p65は脳動脈瘤形成の中心的な仲介因子として、瘤形成の初期段階に主に内皮細胞で活性化され、転写レベルで炎症反応関連遺伝子群の発現を亢進させ、.結果脳動脈瘤形成を促進すると考えられた。 以上の研究は脳動脈瘤形成機序の解明に貢献し脳動脈瘤の病態理解および脳動脈瘤に対する薬物治療の開発に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成20年12月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			