

## 学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
学籍番号	10D733	氏名	石川昇平
論文題目	Apoptosis Inhibitor of Macrophage Depletion Decreased M1 Macrophage Accumulation and the Incidence of Cardiac Rupture after Myocardial Infarction in Mice		

(論文要旨)

【背景】急性心筋梗塞は主要な死因の1つである。医療の進歩により本邦の急性心筋梗塞死亡数は近年30年間で約3分の1に減少したが、梗塞後心破裂の致死率は30~80%と未だ非常に高い。過去の報告ではマクロファージによる過剰な炎症反応が心破裂の原因となる可能性が示唆されている。また Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) はマクロファージが特異的に分泌するタンパク質であり、マクロファージに対する抗アポトーシス効果および炎症組織への遊走を促進する作用により炎症組織へのマクロファージの集積を促す作用がある。今回我々はAIMがマクロファージの梗塞巣への集積を促進し心破裂を増大させる可能性について検討した。

【方法】8~10週齢のオスの野生型およびAIM欠損マウスに対し人工呼吸器管理下に左冠動脈近位部を8-0ナイロン糸で完全結紮し心筋梗塞モデルを作成した。観察期間は7日間とし、生存率および死因を評価した。死因については心膜腔に凝血塊がある場合を心破裂、肺うっ血および胸水の存在を心不全と定義した。術後24時間以内の死亡および剖検時に梗塞巣が明らかに小さい症例は除外した。また、術前および術後3、7日目に心エコー検査(LVDD: left ventricular end-diastolic diameter, LVD: left ventricular end-systolic diameter, FS: fractional shortening)を、術後3日目にミラーカテーテルによる心臓内圧測定(LVSP: left ventricular systolic pressure, LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure)を行った。術後3、7日後にサンプル採取を行い、免疫染色検査、RT-PCR、ゼラチンゼイモグラフィ検査等を行った。

【結果】7日後の生存率は野生型マウスが48.8%に対しAIM欠損マウスは81.1%と有意に高かった。野生型マウスは54匹中17匹(31.5%)が心破裂で死亡したが、AIM欠損マウスは37匹中4匹(10.8%)であり有意に少なかった。心エコー検査および心臓内圧測定検査、術後7日の梗塞サイズでは有意差を認めなかった。術後3日目の梗塞巣では総マクロファージ数がAIM欠損マウスで有意に減少していた。炎症性(M1)マクロファージ数およびM1マーカーの発現がAIM欠損マウスで有意に低下していたが、抗炎症性(M2)マクロファージ数およびM2マーカーの発現は2群間で差は認められなかった。アポトーシスを起こしたマクロファージの割合はAIM欠損マウスで有意に高かった。一方、単球走化性因子(MCP-1: monocyte chemotactic protein-1)の発現は2群間に有意差を認めなかった。また、術後7日目の梗塞巣では細胞外基質分解酵素であるMMP(matrix metalloproteinase)-2および9の活性がAIM欠損マウスで有意に低かった。

【考察】マクロファージは心筋梗塞後の心筋リモデリングにおいて重要な役割を担っている。M1マクロファージは主に壊死細胞の貪食や細胞外基質分解酵素の産生により組織の分解を行い、M2マクロファージは筋線維芽細胞の集積や血管新生を促進させることで組織の再生に関与する。今回の結果では心筋梗塞急性期においてM1マクロファージの集積がAIM欠損マウスで抑制されていた。またアポトーシスを起こしたマクロファージの割合がAIM欠損マウスで有意に高かったことからAIMの欠失はアポトーシスの増加を介してM1マクロファージの集積を抑制したことが示唆された。M1マクロ

ファージは心筋梗塞急性期においてMMP-2および9の重要な産生源であり、過去の報告ではMMP活性増大による細胞外基質の過剰な分解が心破裂に繋がる可能性が示唆されている。今回の研究では、心筋梗塞急性期の梗塞巣においてM1マクロファージ数とMMP2および9活性がAIM欠損マウスで有意に低下していた。このことからAIMの欠失はM1マクロファージの集積を抑制することによりMMP2および9の活性を抑制する可能性が示唆された。

【結論】AIMの欠失は心筋梗塞後急性期の梗塞巣においてMMP-2および9の重要な産生源である炎症性マクロファージの集積をアポトーシスの促進によって抑制し、心破裂を抑制し生存率を改善する可能性が示唆された。

掲 載 誌 名	PLOS ONE		
	第 12 卷, 第 11 号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2017 年 11 月	出版社 (等) 名	Public Library of Science
Peer Review	<input checked="" type="radio"/>		無

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。