宮崎大学学術情報リポジトリ
University of Miyazaki Academic Repository

動脈硬化性大動脈瘤におけるキヌレニン代謝経路の発現亢進とキヌレニナーゼの機能解析

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2023-10-31
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 西村, 征憲
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/10458/0002000231

別紙様式第４

学　位　論　文　要　旨

博士課程 ㊥・乙	第　　号	氏　名	西村　征憲

[論文題名]

Upregulated kynurenine pathway enzymes in aortic atherosclerotic aneurysm: Macrophage kynureninase downregulates inflammation

動脈硬化性大動脈瘤におけるキヌレニン代謝経路の発現亢進とキヌレニナーゼの機能解析

J Atheroscler Thromb, in press

[要　旨]

背景: 動脈硬化性大動脈瘤の形成や進展には、慢性炎症反応や細胞外基質のリモデリングが重要な役割を果たしていることが理解されているが、瘤壁での代謝経路の変化については明らかにされていない。

目的: 動脈硬化性大動脈瘤で変動している代謝経路を同定し、その病態への関与を明らかにする。

方法: 宮崎大学病院外科学講座心臓血管外科分野で 2013 年 4 月から 2015 年 11 月までの間に動脈硬化性大動脈瘤に対して大動脈手術を受けた 42 症例を対象とした。動脈硬化症および大動脈瘤のリスクファクター、末梢血および生化学検査結果を診療録から収集した。手術中に得られた病理標本を組織染色し、AHA 分類により動脈硬化早期病変（AHA 分類 I から III）、動脈硬化性動脈瘤（AHA 分類 IV およびそれ以上）の 2 群に分類した。マイクロアレイを用いて遺伝子発現解析（早期病変 n=11、動脈瘤 n=35）を行い、2 群間で有意に発現が変動した遺伝子 (log2 ratio >3, および log2 ratio <-3) を抽出した。動脈瘤組織で高発現した遺伝子群リストを用いるエンリッチメント解析（Enrichr_1GO biological process 2018）で関連する経路を同定し、メタボローム解析（早期病変 n=14、動脈瘤 n=38）を行い 2 群間で変化を認める代謝経路を見出した。エンリッチメント解析、メタボローム解析よりキヌレニン代謝経路に注目し、その中間代謝酵素の発現と局在を RT-PCR と免疫組織化学を用いて検討した (早期病変 n=11、動脈瘤 n=11)。免疫組織化学では陽性領域を画像解析ソフトを用いて血管組織中に占める割合として半定量し、2 群間で陽性発現率を比較した。またヒト末梢血単核球由来マクロファージを用い、特定された因子の動脈硬化関連因子発現への関与を検討した。

結果: 症例の平均年齢は 73 歳、76%が男性であった。検体採取部位は 40%が胸部、60%が腹部大動脈からであった。症例の 95%に高血圧、79%に脂質異常症、45%に糖尿病もしくは耐糖能異常を認めた。

動脈瘤組織のマイクロアレイ解析では、35 の遺伝子に有意な発現上昇が、21 の遺伝子に減少を認めた。高発現した遺伝子群のエンリッチメント解析においてキヌレニン代謝経路が同定され、メタボローム解析では同経路のトリプトファン、キヌレニン、キノリン酸の高値とキヌレニン/トリプトファン比の高値を認めた。また動脈瘤組織ではキヌレニン代謝経路の律速酵素であるトリプトファンジオキシゲナーゼとインドールアミン 2,3 ジオキシゲナーゼ(IDO1), キヌレニナーゼ (KYNU)、3-モノオキシゲナーゼ(KMO)の遺伝子発現が亢進しており、下流の 3-ヒドロキシアンスラニル酸 3,4-ジオキゲナーゼは減少していた。免疫組織化学において KYNU は動脈瘤のマクロファージに、KMO は早期病変と動脈瘤のマクロファージ及び動脈瘤外膜の末梢神経に陽性を示し、KYNU と KMO の陽性面積率は動脈瘤で高値を示した。

KYNU のマクロファージでの機能を検討するため、ヒト末梢血単核球よりマクロファージを誘導し、KYNU を siRNA で阻害したところ、インターロイキン 6 および IDO1 の発現上昇がみられた。一方、インターロイキン 10、組織因子、マトリックスメタロプロテイナーゼ 2, 9 に変化は認められなかった。

結論: 動脈硬化性動脈瘤ではキヌレニン代謝経路が亢進していること、中間代謝酵素の KYNU、KMO は主にマクロファージに発現しており、KYNU は炎症やキヌレニン代謝経路を負に調節ことが示唆された。

備考　論文要旨は、和文にあっては 2，000 字程度、英文にあっては 1，200 語程度