

学位授与番号：甲 1069 号

氏 名：佐藤 亮

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 3 月 14 日

学位論文名：

Effect of angiotensin II on matrix metalloproteinase-2 secretion in human umbilical vein endothelial cells.

（培養血管内皮細胞の MMP-2 の制御における Angiotensin II の影響）

学位論文審査委員長：教授 坪田昭人

学位論文審査委員：教授 南沢享 教授 東條克能

論文要旨

氏名	佐藤 亮	指導教授名	吉田 博
----	------	-------	------

主論文

Effect of angiotensin II on matrix metalloproteinase-2 secretion in human umbilical vein endothelial cells

(培養血管内皮細胞の MMP-2 の制御における Angiotensin II の影響)

Ryo Sato, Chika Hiraishi, Hiroshi Yoshida

Journal of Cardiovascular Pharmacology,

2018 Apr;71(4):233-239. doi: 10.1097/FJC.0000000000000564.

要旨

【背景・目的】

Matrix metalloproteinase (MMP) は、血管細胞から分泌され、細胞外マトリックスのタンパク質を分解する酵素である。MMP-2 を含む MMP 分子は、心血管疾患 (CVD) の進展中のアテローム性動脈硬化性プラークの不安定化およびプラークの破裂に関与している。CVD 進行に関連する **Angiotensin II (Ang-II)** は、アテローム性動脈硬化症および心肥大における心血管リモデリングに関与すると考えられている。

【方法】

本研究は、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) における Ang-II 刺激による MMP-2 分泌について調べた。

【結果】

Ang-II は、HUVEC における MMP-2 分泌および MMP-2 mRNA 発現を有意に増加させた。Ang-II 受容体タイプ 1 (AT1 受容体) の阻害薬であるテルミサルタン、また Ang-II 受容体タイプ 2 (AT2 受容体) の阻害薬である PD123319 の共存により、Ang-II の効果が抑制された。特に、PD123319 は、MMP-2 に対する Ang-II の効果の顕著な抑制を示した。HUVEC には AT1 受容体および AT2 受容体が発現するが、Ang-II 誘導性 MMP-2 の増強は、主に AT2 受容体を介して主に抑制されると考えられた。ただし、詳細なメカニズムは未だ不明である。

【結論】

これらの知見は、Ang-II が主に内皮細胞の AT2 受容体を介して MMP-2 を増強することができることを示唆しているが、MMP-2 の心血管バイオマーカーとしての重要性は、さらなる臨床研究において確認する必要があると考えられる。

学位論文審査結果の要旨

佐藤 亮氏の学位請求論文は主論文 1 編 1 冊よりなり、その表題は「Effect of angiotensin II on matrix metalloproteinase-2 secretion in human umbilical vein endothelial cells (培養血管内皮細胞の MMP-2 の制御における Angiotensin II の影響)」で、Journal of Cardiovascular Pharmacology 誌に 2018 年 1 月 23 日付けで online 出版されている。指導教授は大学院 代謝・栄養内科学の吉田 博教授である。

平成 30 年 2 月 24 日に主査：坪田昭人（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター基盤研究施設 教授）、副査：南沢 亨（東京慈恵会医科大学細胞生理学講座 教授）および東條克能（東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学講座 教授【附属柏病院院長】）の審査委員により公開学位審査を開催した。佐藤 亮氏による研究概要の発表に続いて口頭審査を実施した。

席上、以下の質疑が為された。

- ・胎児期には高発現しているが、出生後急激に減少する AT2 受容体に注目した発想と理由は何か？
- ・MMP-2 に関して平滑筋細胞ではなく、血管内皮細胞を、しかも動脈ではなく静脈の内皮細胞を用いた理由は何か？
- ・血管内皮細胞における MMP-2 の増加が血管障害を引き起こす発想はどこから来たのか？そうであるならば、その機序は何か？
- ・Zymogram による MMP-2 活性は測定しているか？
- ・冠動脈疾患・動脈硬化などで AT2 受容体の発現は増加しているのか？
- ・実際の疾患で MMP-2 増加の報告はあるのか？
- ・選択的阻害剤以外に siRNA などの分子レベルでの阻害は行っているか？
- ・Angiotensin 2 以外に shear stress などで MMP は影響されるのか？
- ・AT1 受容体と AT2 受容体は相反する生理作用を有しているとされているが、本研究はそれに反する所見を提唱しているのか？
- ・そうであるならば、本論文は初めての報告になるのか？
- ・AT2 受容体から MMP-2 発現への pathway は明らかになっているのか？
- ・MMP2 上昇の差は AT1 受容体と AT2 受容体の発現差であって、これをもって内皮細胞における「Angiotensin 2 → AT2 受容体 → MMP-2 増加」という流れで結論付けてよいのか？
- ・MMP は細胞外 matrix を分解するという重要な生理的役割を担っているので、増加している MMP は結果的に負の側面を反映しているだけなのではないか？

等々、細部にわたり 20 以上に及ぶ質疑がなされたが、それぞれに対して佐藤 亮氏よりの確かな回答がなされた。本論文は、今迄に殆ど言及されることのなかった angiotensin 2、AT2 受容体および MMP-2 の関連性に焦点をあてた新たな発想のもと、今後の発展が期待できる新規性の高い内容であり、学位審査委員会は慎重審議の結果、本論文を学位論文として十分価値があるものと認めた次第である。なお、Thesis の数か所に誤字や訂正を要する表現が散見され、後日修正・再提出がなされたことを確認している。