

【目的】 大動脈解離は「突然死」の原因として最重要疾患である。大動脈解離の機序は、大動脈中膜の変性により、剪断応力に対し大動脈が脆弱な状態となるため、一過性の血圧上昇により大動脈中膜の解離が生じ発症すると考えられている。しかし、大動脈解離の前段階である中膜変性の機序は、未だ十分に解明されていない。すなわち、大動脈解離の分子病態機構が未解明であるため、予防法は確立しておらず、大動脈解離を発症して初めて治療が行われているのが現状である。この状況を打開するには、大動脈解離の分子病態機構を解明し、新規分子標的治療法の確立が必要である。本研究の目的は、大動脈解離における中膜変性の分子病態機構を明らかにすることである。そして、解明した大動脈解離の分子病態機構を基に、最終目標である大動脈解離に対する原因治療となる新規分子標的治療法の開発への礎とする。

【方法】 8週齢オスの *Spi-B* 遺伝子欠損 (*Spi-BKO*) マウスと野生型 (WT) マウス (Balb/c) を用いて、アンジオテンシン 2 による高血圧負荷実験を行い、大動脈解離の発症率の比較や組織学的な検討を行った。さらに大動脈組織から抽出した mRNA や蛋白質を用いて、大動脈の構成要素である弾性繊維の関連遺伝子や蛋白の発現について検討を行った。

【結果】 高血圧負荷を行うと、WT マウスと比較し、*Spi-BKO* マウス大動脈の構成組織である弾性繊維が減少・断裂することが分かった。この結果より、*Spi-B* が大動脈解離発症に対し、保護的分子病態機構を有することが示唆された。さらに弾性繊維が脆弱化する原因は、弾性繊維維持に寄与している lysyl oxidase の遺伝子・蛋白発現に *Spi-B* が関与していることが確認された。

大動脈解離発症に対する Spi-B の保護的分子病態機構

