

熊本大学学術リポジトリ

Kumamoto University Repository System

Title	動脈硬化の発症及び進展に対するマクロファージ増殖の意義の検討
Author(s)	山田, 沙梨恵
Citation	
Issue date	2018-12-11
Type	Thesis or Dissertation
URL	http://hdl.handle.net/2298/41668
Right	

動脈硬化の発症及び進展に対するマクロファージ増殖の意義の検討 (Impacts of Local Macrophage Proliferation for Atherosclerotic Formation and Progression)

[目的] 動脈硬化症の発症・進展に対して、マクロファージは中心的な役割を果たしている。組織浸潤マクロファージは、動脈硬化病変のプラーク内において集簇するだけでなく増殖することが報告されているが、マクロファージの増殖自体が動脈硬化病変の形成にどの程度寄与しているかは、依然として不明である。

今回の研究では、動脈硬化病変においてマクロファージ増殖を特異的に抑制することで、動脈硬化の発症・進展に対するマクロファージ増殖の病態生理学的意義を検討した。

[方法] 申請者は、マクロファージ特異的にヒトサイクリン依存性キナーゼインヒビター1B (p27^{kip})を発現するトランスジェニック(Tg)マウスを作製した。この Tg マウスと動脈硬化モデルマウスである ApoE^{-/-}マウスを交配し作成したマウス(Tg-ApoE^{-/-})を用いて、動脈硬化病変を評価した。

[結果] マクロファージ特異的 p27^{kip} の発現により、Tg マウスにおけるマクロファージの増殖は選択的に抑制されたが、炎症性サイトカイン発現、遊走能、貪食能、コレステロール引抜き能等のマクロファージの機能には影響を与えなかった。

ApoE^{-/-}マウスと比べ Tg-ApoE^{-/-}マウスでは、動脈硬化初期病変において、動脈硬化巣内のマクロファージ数が減少すると同時に、動脈硬化性プラークの形成が著明に抑制された。またプラーク内の炎症性M1マクロファージ比の減少と抗炎症性M2マクロファージ比の相対的増加と共に、炎症反応の有意な抑制を認めた。一方 necrotic core の形成を特徴とする進展病変では、necrotic core の減少と、プラーク内コラーゲンの増加、及び線維性被膜の肥厚を認めた。これらの所見よりマクロファージの増殖抑制はプラークの安定化に寄与していることが示唆された。

[考察] 以上の結果を踏まえて、動脈硬化の発症、進展に対するマクロファージ増殖の病態生理学的意義について、以下の通りに考察した。(1)マクロファージの増殖は、動脈硬化初期病変におけるプラーク形成に寄与している(2)動脈硬化病変における炎症性 M1 マクロファージの増加には、単球の遊走、浸潤だけでなく、マクロファージ自体の増殖が寄与している。一方、抗炎症性 M2 マクロファージ比は相対的に減少するため、マクロファージ増殖は総じてプラーク中の炎症反応を促進する(3)マクロファージ増殖は、プラーク不安定化の要素である necrotic core 形成やコラーゲン量の減少、線維性被膜の菲薄化を促進する。

[結論] 組織マクロファージの増殖は、動脈硬化症の発症、進展だけでなく、プラークの不安定化を促進するという直接的根拠が示された。同時に、マクロファージ増殖の制御が、将来的に動脈硬化病変に対する治療の標的となり得ることが示唆された。