

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 加藤 拓

主論文 1編

Bone marrow angiotensin AT2 receptor deficiency aggravates atherosclerosis development by eliminating macrophage liver X receptor-mediated anti-atherogenic actions.
Journal of the Renin Angiotensin Aldosterone System 16:936-946, 2015

審査結果の要旨

レニン-アンジオテンシン系は血管系・骨髄血球系に広く作用し、動脈硬化形成やプラーク不安定化に関与していることが知られている。アンジオテンシン II 2型(AT2)受容体は動脈硬化においてAT1受容体に拮抗的に働くことが報告されているが、骨髄AT2受容体の動脈硬化に対する作用やメカニズムは明らかでなかった。本研究では骨髄AT2受容体欠失が動脈硬化形成に与える影響、およびマクロファージ表現型に与える影響とそのメカニズムについて検討した。

申請者らは動脈硬化モデルマウスを用いた骨髄移植モデルを作成し、骨髄AT2受容体欠失は粥腫へのマクロファージ集積増加を伴い動脈硬化形成を増悪させることを示した。

次に申請者らはマウス骨髄由来マクロファージの分化誘導におけるAT2受容体の関与を検討したが、M1/M2マクロファージへの分化誘導においてAT2受容体の有無は関与していなかった。そこで申請者らはリガンド依存性に発現する転写因子に注目し、マクロファージ核内転写因子であり動脈硬化進展・退縮両者に大きく関与する肝X受容体(LXR)発現を検討したところ、AT2受容体欠損腹腔マクロファージではLXR β のmRNAおよびタンパク発現が減弱していた。LXR β は種々の細胞に発現し、抗炎症・抗細胞増殖作用が報告されている。野生型マクロファージではLXR作動薬(GW3965)の前投与はLPS刺激誘発性炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-6, IL-1 β)発現を減弱させるが、AT2受容体欠損腹腔マクロファージではLXR作動薬の抗炎症作用が減弱していた。

さらにLXR β に発現調整を受けマクロファージからのコレステロール引き抜き(Cholesterol efflux)に関与するATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1)の発現について検討したところ、ABCA1 mRNA発現はAT2受容体欠損腹腔マクロファージで減弱しており、Cholesterol effluxも同様に低下していた。また、同様にLXR β に発現調整を受け、プラークからのmacrophage emigrationに関与するCCR7の発現についても、AT2受容体欠損腹腔マクロファージで減弱していることが確認された。

以上の結果により骨髄AT2受容体欠損による動脈硬化形成増悪のメカニズムとして、LXR β を介したプラーク進展促進、およびプラーク退縮減弱が関与している可能性が示された。

以上が本論文の要旨であるが、骨髄AT2受容体を介した抗動脈硬化作用の一端を明らかにした点で、医学上価値のある研究と認める。

平成28年9月15日

審査委員 教授 佐和貞治 ㊦

審査委員 教授 伊東恭子 ㊦

審査委員 教授 福井道明 ㊦