

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 山本啓太

主論文 1編

Augmented neutrophil extracellular traps formation promotes atherosclerosis development in socially defeated *apoE*^{-/-} mice.

Biochemical and Biophysical Research Communication 500; 490-496, 2018

審査結果の要旨

うつ病は心血管疾患のリスク増加と強く関連しており、心血管疾患患者は健常人よりもうつ病を発症する可能性が高く、うつ病と急性冠症候群を合併した患者は、全死亡率および心臓死率が有意に高い為、うつ病は心血管疾患の独立した危険因子とされている。さらに、うつ病の有病率は青年期に増加しており、アテローム性動脈硬化症の促進や心血管疾患の早期発症につながる可能性があり、うつ病の適切なスクリーニングおよび治療介入は、心血管疾患を予防するために強く支持されている。しかし、うつ病と心血管疾患発症との因果関係は知られていない。本研究ではうつ病が動脈硬化に及ぼす影響に関して、反復する社会的敗北 (RSD, Repeated Social Defeat) を動脈硬化モデルマウスであるアポプロテイン E 欠損 (*apoE*-K0) マウスに与え、うつ病様モデルを用いて検討した。

申請者らはまず 8-10 週齢の雄の *apoE*-K0 マウスと共有のケージに攻撃的な CD-1 マウスを入れ、連続 10 日間の RSD に暴露させた後に、6 週間にわたり高コレステロール食負荷をかけ、行動評価および動脈硬化形成の評価を解析した。RSD 群マウスでは、HCD 負荷前後で社会的回避行動を示すように有意に変化し、大動脈起始部および全大動脈壁のオイルレッド O 染色によって求めた%プラーク面積が対照マウス群に比して有意な増加を認め、動脈硬化巣の進展を認めた。

次に申請者らは、末梢血好中球分画が RSD 群で有意に増加していることに注目し、好中球増加が動脈硬化促進に関与していると考えた。近年、好中球の新たなタイプの細胞死である NETosis による好中球細胞外トラップ (NETs) の形成が、血管炎症およびアテローム性動脈硬化症の発症に関与していると報告されており、さらに注目すべきは成熟好中球と同様の表面マーカーを持つ多形核骨髄由来サブレッサー細胞 (PMN-MDSC) が、活性酸素種 (ROS) に依存して NETs を形成する傾向あることである。これらのことから NETs の発現マーカーであるシトルリン化ヒストン H3 (Cit-H3) およびミエロペルオキシダーゼ (MPO) を用いて、大動脈起始部領域の蛍光免疫染色を行ったところ、好中球の発現マーカーである Ly6G との共陽性領域が RSD マウス群で有意に増加していた。さらに、NETs 形成を分解する酵素である DNase I を投与することで、全大動脈壁の%プラーク面積は有意に減少し、動脈硬化形成抑制効果が認められた為、RSD 暴露による動脈硬化形成促進に NETs 形成が重要な役割を果たすことが示唆された。

また申請者らは RSD 群における末梢血中の PMN-MDSC の割合が増加していることを示し、PMN-MDSC の機能として NADPH オキシダーゼ活性に由来する ROS 産生の増加や Nox2 遺伝子の発現の増加を確認し、骨髄中の PMN-MDSC の NETs 形成が HCD 負荷後には RSD 群で有意に増強していることを示した。

以上が本論文の要旨であるが、RSD の暴露がプラーク内での NETs 形成を増強させ、アテローム性動脈硬化症を促進することを見出し、心血管疾患予防につながる新たな先制医療の構築に繋がる可能性を包含している点で、医学上価値のある研究と認める。

平成 30 年 9 月 20 日

審査委員 教授 田中秀央 ㊟

審査委員 教授 山脇正永 ㊟

審査委員 教授 黒田純也 ㊟