

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 寺田兼輔

主論文 1編

Transplantation of periaortic adipose tissue inhibits atherosclerosis in apoE<sup>-/-</sup> mice by evoking TGF- $\beta$ 1-mediated anti-inflammatory response in transplanted graft.

Biochemical and Biophysical Research Communications. 501:145-151, 2018.

## 審査結果の要旨

近年、血管支持組織に過ぎないと考えられていた血管周囲脂肪組織 (Periaortic adipose tissue : PAT) が動脈硬化形成に関与することが報告され注目を集めているが、その機序は未だ解明されていない。また脂質異常や肥満では PAT が動脈硬化に悪影響を及ぼすことが示唆されているが、PAT が動脈硬化を抑制する可能性を示唆する報告も存在する。申請者らは血管周囲脂肪の微小環境の維持が動脈硬化に及ぼす影響に関して、血管周囲脂肪移植モデルを用いて検討した。

申請者らはまず 16 週齢の C57BL/6 マウスの胸部大動脈 PAT (Thoracic PAT : tPAT) を採取し、動脈硬化モデルマウスであるアポリポプロテイン E 欠損 (apoE-KO) マウスの腹部大動脈周囲に、12 週間の高コレステロール食負荷を行ったのちに移植する手技を行った。術後も高コレステロール食負荷を継続し 24 週齢での動脈硬化形成の評価を解析した。移植群では、全大動脈壁の%プラーク面積が sham 群に比較して 20%の有意な減少を認めた。移植前の tPAT と tPAT 移植片 (Graft) の表現型変化を解析したところ、Graft で炎症性サイトカインのみならず、TGF- $\beta$ 1, IL-4, IL-10 などといった抗炎症性サイトカイン発現の亢進も認めた。また血清 TGF- $\beta$ 1 濃度は sham 群に比較して tPAT 移植群で有意に上昇しており、血清 TGF- $\beta$ 1 濃度と%プラーク面積の間に負の有意な相関関係が示された。(r=-0.63, P<0.05) TGF- $\beta$ 1 はプラーク内の脂肪蓄積やマクロファージ浸潤を抑制し、コラーゲン成分を増加させることでプラークの安定化、動脈硬化進展を抑制することが既に報告されている。そこで、さらに sham 群・tPAT 移植群の各々に術後 4 週間にわたって TGF- $\beta$  中和抗体の腹腔内投与を行ったところ、tPAT 移植による動脈硬化抑制効果は見られなくなった。ここで申請者らは TGF- $\beta$  を分泌している細胞を同定するため、Graft の免疫染色を行った。すると、移植片において TGF- $\beta$  はマクロファージマーカーである Mac-2 と共染色されることが判明した。さらに移植片の遺伝子解析では、M1 マクロファージのみならず、M2 マクロファージマーカーも発現が大きく亢進していた。そして申請者らは M2 マクロファージが分化誘導される因子を特定するため、移植前の tPAT において IL-4 と好酸球について検討した。その結果、移植前の tPAT では精巢上体白色脂肪組織 (Epididymal white adipose tissue) と比較して、組織内の好酸球比率、IL-4 濃度いずれも有意に高かった。(P<0.05) また、移植後の Graft では IL-4 の発現レベルが経時的に亢進していた。このことから血管周囲脂肪組織に生じる損傷、炎症とその修復機構は、動脈硬化の進展に対して抑制的に作用することが判明した。申請者らはその機序として少なくとも一部に、炎症性単球細胞の IL-4 による M2 マクロファージへの分化とそこから産生される TGF- $\beta$ 1 の関与があると考察している。

以上が本論文の要旨であるが、血管周囲脂肪の特異性と新たな一面を見出し、血管周囲脂肪の微小環境の維持が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 夜久均 ㊦

審査委員 教授 山脇正永 ㊦