

東野 寛人 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

小胞体ストレスによるマクロファージのアポトーシスは動脈硬化プラークの不安定化を促進する

(The endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in macrophage promotes the instability of atherosclerotic plaques)

急性冠症候群は動脈硬化プラークの破綻によって引き起こされるが、プラークの不安定化から破綻に至るメカニズムは十分に明らかとなっていない。CCAAT/enhancer-binding protein(C/EBP)ファミリーに属する転写因子である C/EBP homologous protein(CHOP)は、小胞体ストレスにより発現が著しく増加し、アポトーシスの促進に重要な役割を果たしている。申請者は、CHOP を介したマクロファージのアポトーシスによって、プラークの不安定化ならびに破綻が引き起こされる可能性について検討を行った。

マウス腹腔マクロファージにアセチルLDLとacyl-CoA:cholesterol acyltransferase阻害剤を負荷すると、小胞体に遊離コレステロールが蓄積し、小胞体ストレスが生じるとともに、アポトーシスが誘導された。一方、CHOP欠損マクロファージでは同様の処理によってもアポトーシスに抵抗性であった。次に、ApoE欠損マウスの動脈硬化病巣を組織学的に検討すると、病巣内に小胞体ストレス関連蛋白が証明されるとともに、TUNEL染色によって病巣の35.2%の細胞にアポトーシスが観察された。一方、CHOP/ApoE二重欠損マウスでは、小胞体ストレスが軽減しており、病巣中のアポトーシスも12.6%と有意に抑制され、動脈硬化病巣の縮小が観察された。さらに、プラーク破綻との関連を検討するため、カフ設置によるプラーク破綻モデルを解析すると、CHOP/ApoE二重欠損マウスではApoE単独欠損マウスに比し、プラークの破綻が有意に抑制されていた。また、ApoE単独欠損マウスにCHOP/ApoE二重欠損マウスの骨髄を移植するとプラーク破綻が有意に抑制され、CHOPを介したマクロファージのアポトーシスがプラーク破綻に関与することが明らかとなった。

審査では、動脈硬化病巣におけるマクロファージのアポトーシスとネクロシスの割合やプラーク破綻への影響度の違い、アポトーシスからプラーク破綻に至るメカニズム、ミトコンドリア膜電位変化を利用したアポトーシス検出法の原理、CHOP 欠損マウスの諸臓器におけるアポトーシスの程度、CHOP を介するアポトーシスと他経路によるアポトーシスの関与の割合、CHOP/ApoE 二重欠損マウスと ApoE 単独欠損マウスに生じた粥状硬化病巣の質的違い、本研究を応用したプラーク破綻の予防法開発の可能性等について質問がなされたが、申請者からは的確な回答がなされた。

本研究は、動脈硬化病巣形成やプラーク破綻において、マクロファージの小胞体ストレスと CHOP 誘導性アポトーシスが重要であることを指摘した点で、学位に値する優れた研究と評価した。

審査委員長 細胞病理学担当教授

東野 寛人

審査結果

学位申請者名：東野 寛人

分野名またはコース名：運動骨格病態学

学位論文題名

小胞体ストレスによるマクロファージのアポトーシスは動脈硬化プラークの不安定化を促進する

(The endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in macrophage promotes the instability of atherosclerotic plaques)

指導：水田 博志 教授
尾池 雄一 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年 2月 7日

審査委員長 細胞病理学担当教授

竹尾元裕

審査委員 機能病理学担当教授

伊藤隆明

審査委員 生体機能薬理学担当教授

光山勝慶

審査委員 循環器病態学担当教授

小川久雄