

学位論文抄録

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)

東野 寛 人

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻運動骨格病態学

指導教員

水田 博志 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻運動骨格病態学

尾池 雄一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻分子遺伝学

学位論文抄録

[目的]急性冠症候群は動脈硬化のプラークが破綻することにより引き起こされる、冠動脈の血流の減少や途絶により生じる疾患の総称である。プラークの不安定化が破綻の基盤になっていると考えられているが、不安定化から破綻に至るメカニズムはよくわかっていない。近年、動脈硬化病変のマクロファージに小胞体ストレスが生じているとする報告が散見される。CHOP は C/EBP (CCAAT/enhancer-binding protein)ファミリーに属する転写因子で、小胞体ストレスによりその発現は著しく増加する。CHOP はアポトーシスの促進に重要な役割を果たしていると考えられており、アポトーシスを誘導する Bak、Bax の転写を活性化させ、アポトーシスを抑制する Bcl-2 の生成を抑制させている。CHOP は小胞体ストレスにおけるアポトーシスの中心的役割を担っていると考えられる。本研究では、動脈硬化病変のマクロファージに小胞体ストレスおよび小胞体ストレス誘導性アポトーシスが生じていることを確認し、プラークの不安定化及び破綻に小胞体ストレスが関与しているか検討した。

[方法]①マウス腹腔マクロファージに LDL を取り込ませ、RT-PCR により小胞体ストレスが生じているか検討した。小胞体ストレスが生じた細胞でアポトーシスが起きているか検討し、さらに CHOP 欠損またはカスパーゼ阻害によりアポトーシスが抑制されるか検討した。②マウス動脈硬化モデルを作製し、動脈硬化病変に小胞体ストレスが生じているか免疫染色で検討した。CHOP 欠損マウスではアポトーシスが抑制されるか検討した。③さらにマウス動脈硬化破綻モデルを作製し、CHOP 欠損により動脈硬化プラークの破綻が抑制されるか検討した。また骨髄移植モデルを作製し、プラークの破綻に関与するのがマクロファージに生じた小胞体ストレスであるのか検討した。

[結果]①遊離コレステロールの細胞内蓄積により、マクロファージに小胞体ストレスが生じていた。また、小胞体ストレスが生じたマクロファージにはアポトーシスが誘導されていた。CHOP 欠損またはカスパーゼ阻害によりアポトーシスは抑制された。②動脈硬化病変のマクロファージに小胞体ストレスが生じていた。CHOP 欠損マウスでは動脈硬化病変のマクロファージのアポトーシスが抑制されていた。③CHOP 欠損マウスでは動脈硬化プラークの破綻が抑制されていた。CHOP 欠損マウスの骨髄を移植したマウスではプラークの破綻が抑制されていた。

[考察]遊離コレステロールにより生じるマクロファージのアポトーシスは小胞体ストレスにより誘導され、CHOP 依存性であることが示された。動脈硬化病変のマクロファージに生じた小胞体ストレスが、マクロファージのアポトーシスを誘導して動脈硬化プラークの不安定性に寄与していることが示された。

[結論]動脈硬化病変のマクロファージには遊離コレステロールにより誘導される小胞体ストレスが生じており、小胞体ストレスによるマクロファージのアポトーシスが動脈硬化プラークの不安定性に関与している。