

学位論文抄録

apocynin のマクロファージ活性抑制作用を介した
動脈硬化進展抑制効果の解析
(Apocynin suppresses the progression of atherosclerosis
via inactivation of macrophages)

木下博之

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻
代謝・循環情報医学エキスパート育成コース

指導教員

荒木栄一 教授
熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻代謝内科学

学位論文抄録

【目的】動脈硬化症発症進展には血管壁での活性酸素種(ROS)の産生増加が関与する可能性が考えられている。また、当教室ではこれまでに動脈硬化病変発症・進展に、酸化低比重リポ蛋白質(酸化LDL)によるマクロファージ(M ϕ)増殖が関与することを報告している。今回、NADPH オキシダーゼ阻害薬である apocynin の動脈硬化進展抑制効果と、その機序としてマクロファージに対する抗動脈硬化作用の有無を見出すことを目的として検討を行った。

【方法】6週齢の apoE 欠損マウスに apocynin (100mg/kg/day) を 10 週間経口投与し、動脈硬化進展への影響を免疫組織学的に検討した。また抗 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) 抗体を用いて病変部の酸化度の変化を、抗 PCNA 抗体にて M ϕ の増殖能の変化を観察した。大動脈での炎症サイトカイン発現は RT-PCR 法を用いて検討を行った。

in vitro の検討での細胞はマウス腹腔 M ϕ を用いた。M ϕ の増殖は [H^3]チミジン取込み法にて検討した。細胞内 ROS 産生は H^2 DCF-DA を用い検討した。

【結果】(1) apocynin は ApoE 欠損マウスの動脈硬化病変の進展を抑制した。(2) apocynin は動脈硬化病変部において ROS 産生を抑制した。(3) apocynin は大動脈において、MCP-1 mRNA 発現、TNF- α mRNA 発現、IL-6 mRNA 発現を抑制した。(4) apocynin は M ϕ において酸化 LDL 添加により誘導される MCP-1 mRNA 発現、TNF- α mRNA 発現、IL-6 mRNA 発現を抑制した。(5) apocynin は酸化 LDL による M ϕ 増殖を抑制した。(6) apocynin 投与は、抗 PCNA 陽性 M ϕ の数の減少を誘導した。

【結論】apocynin は動脈硬化病変部での ROS 産生抑制、炎症サイトカインの発現抑制、M ϕ 増殖抑制効果を発揮することにより動脈硬化病変発症進展に対して抑制的に働く可能性が示唆された。

【考察】apocynin およびその類似化合物は、今後の動脈硬化性疾患の新規治療薬に可能性を秘めていると考える。