

Dietary Cholesterol Oxidation Products
Accelerate Plaque Destabilization and Rupture
Associated with Monocyte
Infiltration/Activation via the MCP-1-CCR2
Pathway in Mouse Brachiocephalic Arteries:
Therapeutic Effects of Ezetimibe

佐藤, 敬

<https://hdl.handle.net/2324/1398281>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（4）

氏名・(本籍・国籍)	さとう けい 佐藤 敬 (宮城県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第2628号
学位授与の日付	平成25年6月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系学府 医学専攻
学位論文題目	Dietary Cholesterol Oxidation Products Accelerate Plaque Destabilization and Rupture Associated with Monocyte Infiltration/Activation via the MCP-1-CCR2 Pathway in Mouse Brachiocephalic Arteries: Therapeutic Effects of Ezetimibe (食事中的酸化コレステロールはMCP-1-CCR2シグナルを介して単球を活性化させマウス腕頭動脈でのプラーク破綻を増悪させる：エゼチミブの治療効果の検討)
論文調査委員	(主査) 教授 北園孝成 (副査) 教授 笹栗俊之 教授 富永隆治

論文内容の要旨

血液中もしくは組織中で酸化された酸化リポたんぱく質は動脈硬化の要因となることがすでに証明されている。最近の研究において、食物中の酸化コレステロールが動脈硬化、血管病のリスクファクターである可能性が考察されている。酸化コレステロールは肉や卵などコレステロールの含む食べ物を加熱、もしくは空気中で長期保存することによって生成され、また、ファストフードなど脂質を多く含む食べ物からは高濃度の酸化コレステロール（コレステロールの5-10%が酸化）が検出されている。ヒトや動物の研究で食物から摂取された酸化コレステロールは小腸から吸収、カイロミクロンやLDLに取り込まれ、その後、動脈硬化病変部へ蓄積する。Stapransらはマウスもしくはウサギへ酸化コレステロールの含む餌を負荷することで、大動脈の動脈硬化病変が増悪することを示した。

ヒトで動脈閉塞性血栓を有する動脈硬化プラークの不安定化・破綻は心筋梗塞の最も主要な要因であり、非閉塞性のプラーク破綻は血管狭窄を進展させる可能性があるが、プラーク破綻のメカニズムはほとんど解明されていない。プラーク破綻のメカニズムを解明することはプラーク破綻の遅延、抑制を目的とした薬剤の開発に有用である。現在、多く用いられている大動脈の動脈硬化モデル動物では自然発生的なプラークの破綻をほとんど起こさないため、大動脈における動脈硬化進展メカニズムは必ずしもプラーク不安定化・破綻のメカニズムと関連しない可能性がある。さらに、食物中の酸化コレステロールがプラーク不安定化・破綻を増悪させるかどうかの検討はされていない。

コレステロールトランスポーター (NPC1L1) 阻害薬エゼチミブは食物中のコレステロールおよび酸化コレステロールの吸収を抑制し、動物実験において高脂肪食で誘導された大動脈動脈硬化の進展を抑制することが報告されている。しかしながら、エゼチミブが酸化コレステロールによるプラーク不安定化・破綻に対して効果を示すか否かの検討はされていない。

本研究では、我々は食物中に含まれる酸化コレステロールが動脈硬化性プラーク不安定化・破綻を増悪させるか検討した。そのため、ヒトの破綻したプラークと形態学的に類似した特徴を持つ ApoE 欠損マウスの腕頭動脈に生じるプラークについて解析することとした。食物中酸化コレステロールによって誘導されるプラーク不安定化・破綻のメカニズムを検討するため、我々はプラークの解析を行い、食物中の酸化コレステロールが MCP-1-CCR2 経路を經由して単球の浸潤/活性化、MMP 活性の亢進を誘導することを検討した。さらに、我々は酸化コレステロールの吸収を抑制するエゼチミブが酸化コレステロールによって誘導されるプラーク不安定化・破綻を抑制するか検討した。

ApoE 欠損マウスへ通常の高脂肪食 (HFD) もしくは酸化コレステロール含有高脂肪食 (oxysterol-HFD; 6.8%のコレステロールが酸化) を 8 週間に渡って負荷、さらにアンジオテンシン II を 4 週間慢性投与し、その後、腕頭動脈において動脈硬化プラークの不安定化・破綻を評価した。HFD 群に較べて oxysterol-HFD 群は血清脂質濃度に影響を示さなかったが、プラークの不安定化・破綻を増悪させ、さらにプラークへのマクロファージ浸潤、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 発現、matrix metalloproteinase (MMP) 活性の増加を示した。食事中酸化コレステロールによって増悪するプラークの不安定化・破綻は ApoE/CCR2 欠損マウスでは起こらなかった。エゼチミブの経口投与は血清脂質濃度を有意に下げ食事中酸化コレステロールによるプラーク不安定化・破綻を抑制した。これらの結果は食事中酸化コレステロールがプラーク不安定化・破綻の病因となりうること、さらにそれらの要因には酸化コレステロールによる MCP-1-CCR2 経路を経由した単球の活性化、MMP 活性化が関与していることを示している。結論：本研究の結果はエゼチミブによる酸化コレステロール吸収抑制が酸化コレステロールを多く摂取している心筋梗塞ハイリスク患者にとって有用な予防法であることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

血液中もしくは組織中で酸化された酸化リポたんぱく質は動脈硬化の要因となることが知られている。しかしながら、動脈硬化プラークの不安定化や破綻に対する酸化コレステロールの影響は検討されていない。申請者らはヒトにおける破綻した動脈硬化プラークと形態学的に類似した特徴を示す動脈硬化モデルマウスを用いて以下の仮説を検討した。(1)食事中の酸化コレステロールはプラークの不安定化・破綻を加速させる。(2)NPC1L1 阻害薬エゼチミブが酸化コレステロールによるこれらの影響を改善する。ApoE 欠損マウスへ通常の高脂肪食 (HFD) もしくは酸化コレステロール含有高脂肪食 (oxysterol-HFD;6.8%のコレステロールが酸化) を 8 週間に亘って負荷し、さらにアンジオテンシン II を 4 週間慢性投与し、その後、腕頭動脈において動脈硬化プラークの不安定化ならびに破綻を評価した。HFD 群と oxysterol-HFD 群を比較すると血清脂質濃度に有意な差はなかったが、oxysterol-HFD 群ではプラークの不安定化や破綻が増悪し、さらにプラークへのマクロファージ浸潤、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 発現、matrix metalloproteinase (MMP) 活性が増加していた。食事中酸化コレステロールによって増悪するプラークの不安定化・破綻は ApoE/CCR2 欠損マウスでは起こらなかった。エゼチミブの経口投与は血清脂質濃度を有意に下げ食事中酸化コレステロールによるプラーク不安定化・破綻を抑制した。これらの結果から食事中酸化コレステロールがプラーク不安定化・破綻の病因となりうること、さらにそれらの要因には酸化コレステロールによる MCP-1-CCR2 経路を経由した単球の活性化、MMP 活性化が関与していることが明らかになった。すなわち、本研究の結果はエゼチミブによる酸化コレステロール吸収抑制が酸化コレステロールを多く摂取している心筋梗塞ハイリスク患者にとって有用な予防法であることを示唆している。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的，方法，実験成績などについて説明を求め，各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果，試験は合格と判定した。