

Activation of an Innate Immune Receptor, Nod1, Accelerates Atherogenesis in Apoe^{-/-} Mice

神野, 俊介

<https://hdl.handle.net/2324/1500603>

出版情報：九州大学, 2014, 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（3）



氏 名：神野 俊介

論文名：Activation of an Innate Immune Receptor, Nod1, Accelerates
Atherogenesis in *Apoe*^{-/-} Mice

(自然免疫受容体 **Nod1** の活性化は **Apoe** ノックアウトマウスにおける
動脈硬化形成を促進させる)

区 分：甲

論文内容の要旨

動脈硬化は基本的に過剰な脂質の存在下に起こる血管の慢性炎症性疾患の一つである。近年我々は、**Nod1** (nucleotide-binding oligomerization domain containing protein 1) のリガンドである **FK565** の経口投与が *in vivo* で血管炎を引き起こすことを報告した。しかし、今まで **Nod1** と動脈硬化の関係を *in vivo* で証明した報告はない。我々は動脈硬化形成において **NOD1** が何らかの役割を果たしていないかを調べるため、アポリポ蛋白 **E** ノックアウト (*Apoe*^{-/-}) マウスに間欠的に 4 週間 **FK565** を経口的に投与し、大動脈起始部と大動脈における動脈硬化病変の定量、免疫組織学的評価、大動脈起始部のマイクロアレイに基づく遺伝子発現の解析を行った。**FK565** の投与は *Apoe*^{-/-} マウスの動脈硬化病変の形成を促進し、骨髓移植実験によるとその効果は非骨髓由来細胞の **Nod1** 依存性であった。免疫組織化学的実験では大動脈起始部のプラーク内におけるマクロファージと **CD3 T** 細胞の集簇の増加が見られた。大動脈起始部の遺伝子発現解析では動脈硬化病変形成の早期における著しい **Ccl5** 遺伝子発現の亢進が見られ、**Ccl5** アンタゴニストの処置は **FK565** 投与 *Apoe*^{-/-} マウスにおける動脈硬化の促進を有意に阻害した。さらに、*Apoe*^{-/-} マウスと比べ、*Apoe* と **Nod1** ダブルノックアウトマウスでは動脈硬化の進行の遅延だけでなく早期から動脈硬化病変の進展が減少しており、9 週齢における **Ccl5** mRNA レベルが有意に減少していた。今回のデータから非骨髓由来細胞における **Nod1** シグナル経路が動脈硬化の進展に寄与することが示唆される。