

## Activation of an Innate Immune Receptor, Nod1, Accelerates Atherogenesis in Apoe<sup>-/-</sup> 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）

(別紙様式2)

氏名	神野 俊介			
論文名	Activation of an Innate Immune Receptor, Nod1, Accelerates Atherogenesis in <i>ApoE</i> <sup>-/-</sup> Mice			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	砂川 賢二
	副査	九州大学	教授	富永 隆治
	副査	九州大学	教授	吉開 泰信

### 論文審査の結果の要旨

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*<sup>-/-</sup>) 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*<sup>-/-</sup> マウスの動脈硬化病変の形成を促進し、骨髄移植実験によるとその効果は非骨髄由来細胞の 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 CD3T 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*<sup>-/-</sup> 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*<sup>-/-</sup> 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髄由来細胞における 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。

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、まず論文の研究方法、目的、研究結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な立場から論文内容及び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。