

Dietary 7-ketocholesterol exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice through monocyte/macrophage-mediated inflammation

内川, 智貴

<https://hdl.handle.net/2324/6787508>

出版情報：九州大学, 2022, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：

権利関係：(c) &e Author(s) 2022. Open Access &is article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.



(別紙様式2)

氏 名	内川 智貴
論 文 名	Dietary 7-ketocholesterol exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice through monocyte/macrophage-mediated inflammation
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 塩瀬 明 副 査 九州大学 教授 小川 佳宏 副 査 九州大学 教授 住本 英樹

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

背景：最も豊富な食事由来オキシステロールの1つである7-ケトコレステロール(7-KC)は、炎症や心血管疾患を引き起こすことが示されつつある。申請者らは、7-KCが心筋虚血再灌流傷害に与える影響とその詳細な分子機序を明らかにすることとした。

方法と結果：7-KC含有高脂肪高コレステロール食(7KWD)を3週間与えたマウスでは、高脂肪高コレステロール食を与えられたマウスより血漿中の7-KC濃度が上昇した。野生型マウスでは7-KC摂取は虚血再灌流後の心筋梗塞サイズを増大させたが、CCR2欠損マウスでは増加させなかった。フローサイトメトリーにより、7KWD群で総単球数に対するLy-6Chigh炎症性単球の比率が増加していることが示された。マウスの初代マクロファージを使用したバイアスがかかっていないRNAシーケンシングでは、7-KCは炎症とコレステロール合成に関連する遺伝子発現を制御していることが示唆された。申請者らはさらにin vitroで、7-KCが小胞体ストレス、ミトコンドリア内の活性酸素種産生、NF- κ Bの活性化を引き起こし、それらが炎症性サイトカインの伝令RNAの増加と関連していることを確認した。N-アセチル-L-システインの添加や、siRNAを使用したPKR様小胞体キナーゼ、あるいは小胞体オキシダーゼ1 α のノックダウンは、7-KC誘発性炎症を抑制した。

結論：7-KC摂取は単球/マクロファージを介する炎症により心筋虚血再灌流傷害を増悪させ、マクロファージにおける7-KC誘発性炎症反応には小胞体ストレスと酸化ストレスが関与している。

以上の実験結果はこの方面の研究に新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、実験結果等について説明を求め、各調査委員より専門的な観点から、論文内容およ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。なお本論文は共著者11名であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。