

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1950 号

Defective autophagy in vascular smooth muscle cells enhances plaque instability

(血管平滑筋のオートファジー不全はプラーク不安定性に関連している)

増山 敦 (ますやま あつし)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本研究では血管平滑筋特異的 ATG7 欠損・apoE 欠損マウス (KO) とコントロール apoE 欠損マウスを作製し、これらのマウスモデルに対して、頸動脈に二重結紮手術を施行し、高脂肪食負荷を行い、血管平滑筋細胞のオートファジーのプラーク不安定性に対する影響を検討した。二重結紮手術後 5 週間後の右総頸動脈において、KO マウスでは、オートファジー機能低下のマーカーである p62 の発現はより増加していた。また、管腔内狭窄率も KO マウスの方が増加していた (管腔内狭窄率 コントロールマウス $43.3 \pm 8.08\%$, KO マウス $89.2 \pm 2.30\%$, $p=0.0003$)。さらに、KO マウスにのみ管腔内血栓を認め、血栓の形成は KO マウスのみで確認された (血栓の有無 コントロールマウス 0 個, KO マウス 5 個, $p=0.0407$)。ベルリン青染色陽性であった数は、KO マウスで有意に多かった (プラーク内出血の有無 コントロールマウス $n=3$, KO マウス $n=12$, $p=0.0018$)。この病変は、プラーク内出血によるものと考えられた。本研究の結果、血管平滑筋細胞のオートファジーの機能低下はプラークの不安定性に関連していることを新規に明らかにした。

現在まで、オートファジーの動脈硬化における役割を示唆する報告が複数なされているが、オートファジーがプラーク破綻という動脈硬化の段階に関わっているかは不明であった。今回、プラーク不安定性における血管平滑筋細胞のオートファジーの新たな分子機構を発見することができた。この成果は、今後、オートファジーをターゲットとした新しい動脈硬化抑制薬の開発につながる可能性があり、臨床上も極めて意義の高い研究である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。