

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	脳神経科学領域脳血管病態学教育研究分野 氏名 王 亮
<p>(論文題目)</p> <p>Regression of atherosclerosis with apple procyanidins by activating the ATP-binding cassette subfamily A member 1 in a rabbit model (リンゴプロシアニジンによる ATP-binding cassette subfamily A member 1 活性化を介するアテロームの退縮効果- ウサギアテロームモデルによる検討-)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【目的】 リンゴから精製されるポリフェノールには大量のプロシアニジンが含まれる。リンゴプロシアニジン (APC) は血中コレステロール低下作用とアテローム性動脈硬化の予防作用を持つことがこれまでの実験的研究で示されている。しかし、一旦形成されたアテローム性動脈硬化を退縮させる効果すなわち治療的效果を有するかは証明されておらず、また、抗アテローム作用がコレステロール低下作用以外の機序によるものかも検討されていない。今回の研究の目的は、APC がアテローム性動脈硬化を退縮させるかどうか、そして退縮させるならばその機序を解明することである。</p> <p>【方法】 24 週齢の日本白ウサギを用い、8 週間の高コレステロール食飼育の後に、増加した血清脂質値を正常化するために 8 週間の正常食飼育を行った。Baseline 群では、この時点で大動脈の摘出を行った。他のウサギではさらに 8 週間の正常食飼育を行い、これを APC の 50mg/kg/日の連日投与を加えた APC 群と治療を加えない対照群の 2 群に分け最終的に大動脈を摘出して検討した。3 群ともに経過中、血清脂質測定と大動脈超音波検査による動脈壁の厚さ (内膜中膜複合体厚; IMT) の計測を経時的に行った。摘出した大動脈を用い、組織学的に SudanIV 染色による脂質沈着面積の定量的計測、HE 染色と oil red 染色によるアテロームの評価を行った。また、免疫組織化学的に、酸化ストレスの指標として nitrotyrosine、8-hydroxyguanosine (8-OHdG)、oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)、lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1)、アテロームの評価として macrophage (RAM11)、myosin IIB、アテローム退縮に関わる因子として ATP-binding cassette subfamily A member 1 (ABCA1) および ABCG1 を検索した。さらに分子生物学的検討として、ABCA1、ABCG1、LOX-1 に関して western blotting と real time RT-PCR による検討を行った。</p> <p>【結果】 血清脂質の変化として、3 群ともに高コレステロール食飼育中は増加し正常食飼育により低下を示したが、群間で有意差はみられなかった。IMT は対照群に比べ APC 群で有意に低値を示した。SudanIV 染色による脂質沈着面積は、対照群および baseline 群に比較して APC 群で有意な低下を示した。免疫組織化学的検索では、APC 群では他群に比べ、アテロームプラーク部および他の内皮細胞ともに Nitrotyrosine、8-OHdG の染色性の有意な低下がみられた。アテロームプラーク部の RAM11、myosin IIB の染色性に関しては、APC 群では他群に比べ有意な現象がみられた。アテロームプラーク部の ox-LDL、LOX-1 の染色性は APC 群と他群で有意差はみられなかった。また、アテロームプラーク部および他の内皮細胞ともに ABCA1 と ABCG1 は APC 群では対照群に比べ染色性の有意な低下がみられた。分子生物学的検討では、APC 群では対照群に比べ ABCA1 蛋白の発現増大、対照群と baseline 群に比べ ABCA1mRNA の有意な発現増加が認められた。</p>	

【結論】本研究で、APC 投与により一旦形成されたアテローム性動脈硬化の退縮が得られることが示された。その機序は、コレステロール低下によるものではなく、局所の酸化ストレス低下および局所のコレステロールを排出し HDL を形成させる ABCA1 の誘導によるものと考えられた。APC はアテローム性動脈硬化症の治療法としての可能性を有する。

- ※1 乙の場合、○○領域○○教育研究分野にかえて、所属の○○講座を記入すること。
※2 論文題目が英文の場合は（ ）内に和訳を付記すること。