

機関リポジトリ登録用論文の要約

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>(内容の要約)</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</p>	

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。

【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。

- ※ 論文題目が英文の場合は、()内に和訳を付記
- ※ 医共様式1「学位請求論文の内容の要旨」を引用でも可