The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Deletion of progranulin exacerbates atherosclerosis in ApoE knockout mice
Author(s)	川瀬, 良太
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34226
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	川瀬　良太
論文題名 Title	Deletion of progranulin exacerbates atherosclerosis in ApoE knockout mice (プログラニュリンの欠損は、アポEノックアウトマウスの動脈硬化を悪化させる)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

Progranulin (PGRN) は、細胞増殖・分化・創傷治癒・炎症に関与するなど様々な機能を持つ蛋白として知られている。我々は以前、マクロファージ培養上清からHDLの主要構成蛋白であるapoA1と結合する蛋白としてPGRNを同定し、報告した。動脈硬化の病態は全身の慢性炎症が基盤にあるとされており、PGRNが動脈硬化の形成・進展に何らかの役割を担っている可能性が考えられた。これまでに動脈硬化におけるPGRNの役割は明らかにされていないことから、動脈硬化モデルマウスであるapoE knockout (KO)マウスとPGRN KOマウスを掛け合わせたdouble KO (DKO)マウスを作製してPGRNの動脈硬化に与える影響について検討することとした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

まず、ヒトの大動脈プラークおよびapoE KOマウスの動脈硬化プラークにおけるPGRNの発現を検討した。免疫染色および免疫蛍光染色により、動脈硬化プラークの主にマクロファージに一致してPGRNが発現していることを見出した。

また、動脈硬化におけるPGRNの役割を検討するために動脈硬化モデルマウスであるapoE KOマウスとPGRN KOマウスを掛け合わせ、PGRN/apoE double KO(DKO)マウスを作成した。apoE KOマウスおよびDKOマウスの両群に4週齢から12週間60%高脂肪食負荷を行い、16週齢でsacrificeし、動脈硬化形成の程度の評価を行った。Sacrifice時のapoE KOマウスおよびDKOマウスの両群間で体重・血糖値・インスリン値には差を認めず、むしろ総コレステロール値はDKOマウスの方が有意に低値であった。しかしOil Red O染色による検討では、DKOマウスの大動脈の動脈硬化はコントロールであるapoE KOマウスに比して著しく増悪していた。

次に、PGRNが欠損することで動脈硬化が促進する機序についていくつかの側面から検討した。DKOマウスでは大動脈のTNFαなどの炎症性サイトカインやICAM1やVCAM1などの接着因子の有意な発現増強に加え、eNOSの発現が抑制されていた。HUVECを用いたin vitroの検討においても、PGRN添加濃度依存的に接着因子の発現を抑制することがわかった。また、DKOマウスのマクロファージは、apoE KOマウスのマクロファージに比して、酸化LDLの取り込みも有意に増加していた。マクロファージにおける遺伝子発現の検討において、DKOのマクロファージはCD36やSRAなどのスカベンジャーレセプターの発現は有意に増加しており、コレステロール引き抜きに関するABCG1の発現は有意に低下していた。最後にHDLの構成蛋白の変化によるHDL機能の変化に関しても検討を行った。DKOマウスのHDLの構成蛋白は炎症性蛋白であるSAA1が有意に増加し、逆に抗酸化物質であるPAF-AHは有意に低下しており、HDLの機能も低下している可能性が示唆された。

〔総　括(Conclusion)〕

PGRNが欠損することによりapoE KOマウスの動脈硬化は著しく増悪することを見出した。またその機序として、大動脈の炎症亢進・接着因子の発現増加・eNOSの発現低下、マクロファージの酸化LDL取り込みの増加、HDLの構成蛋白の変化・HDLの機能の低下などが考えられた。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　川瀬　良太

論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	小室一成
	副　査	大阪大学教授	桑木賓晃
	副　査	大阪大学教授	下村伊一郎

論文審査の結果の要旨

Progranulin（PGRN）は、細胞増殖・分化・創傷治癒・炎症などに関与する蛋白として知られている。我々は近年、マクロファージ培養上清からHDLのapoA1と結合する蛋白としてPGRNを同定、報告した。通常PGRNは抗炎症的に作用するといわれているが、これまで動脈硬化におけるPGRNの役割は明らかにされていない。そこで我々は高脂肪食負荷PGRN/apoE double KO(DKO)マウスを用いて動脈硬化進展におけるPGRNの役割について検討を行った。
DKOマウスとapoE KOマウスの両群間で体重・血糖値・インスリン値には差を認めず、むしろ総コレステロール値はDKOマウスの方が有意に低値であった。しかしOil Red O染色による検討では、DKOマウスの大動脈の動脈硬化病変はコントロールであるapoE KOマウスに比して著しく増悪していた。その機序について検討を行ったところ、DKOマウスでは大動脈のTNFαなどの炎症性サイトカインや接着因子の発現増強に加え、eNOSの発現が抑制されていた。また、DKOマウスの腹腔マクロファージは、有意に酸化LDLの取り込みが増えており、ABCG1の発現は低下、CD36やSRAなどのスカベンジャーレセプターの発現は増強していた。またHDLに関してもDKOマウスでは構成蛋白に炎症性の変化を認めた。
この研究は、PGRNの動脈硬化における役割を検討した世界で初めての報告であり、博士(医学)の学位授与に値すると考える。