



Title	マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の薬理作用メカニズムに関する研究：感染防御と動脈硬化退縮
Author(s)	朝倉， 栄二
Citation	大阪大学，2001，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43131
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

氏 名	あさ 朝 くら 倉 えい 栄 じ 二
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 4 5 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 13 年 6 月 12 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) の薬理作用メカニズムに関する研究：感染防御と動脈硬化退縮
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 真弓 忠範 (副査) 教 授 馬場 明道 教 授 山元 弘 教 授 東 純一

論 文 内 容 の 要 旨

M-CSF は単球・マクロファージの造血因子として知られており、抗がん剤治療後の白血球増多剤として使用されている。その発売後の臨床成績などから M-CSF には細菌/真菌などの感染症に対する予防効果があることがわかってきた。M-CSF の感染防御効果は主にマクロファージの貪食、活性酸素・窒素の放出、マンノースレセプターの発現の亢進といった直接的な作用で説明されていた。一方、マクロファージはサイトカインをはじめとする各種メディエーターを産生して間接的に生体防御にあたる。ノックアウトマウスを用いた研究などから、リステリアの感染では TNF- α 、IL-6、IFN- γ などが感染防御に重要な働きをしているとされる。これらのメディエーターはマクロファージにオートクライン・パラクライン的に作用して、更なるサイトカイン産生を亢進することが分かって

M-CSF を投与することにより血清コレステロールが低下することが、サル、ウサギなどの動物実験及び、臨床試験で報告されている。また家族性高コレステロール血症のモデルとされるワタナベウサギに投与した場合、動脈硬化の発症を抑制した。これらの作用は M-CSF のマクロファージにおける脂質代謝の亢進によって説明されている。そこで、我々は高コレステロール食を負荷した、後天的な動脈硬化発症ウサギを作製し、M-CSF の抗動脈硬化作用を脂質代謝、細胞外マトリックス代謝の観点から調べた。

コレステロール負荷ウサギは高脂血症であり、大動脈の弓部から腹部にかけてアテローム性動脈硬化が認められた。対照群であるヒト血清アルブミンの投与と比較して、M-CSF は黄疸などによる死亡率を減少させるとともに、動脈硬化病巣を退縮させることが明らかとなった。また、M-CSF は HDL-コレステロールを高め、病巣に蓄積したコレステロールを減少させることから、コレステロールの肝臓への逆転送系を活性化しているものと考えられた。一方、M-CSF を投与したウサギでは、有意な効果ではないものの、血清コレステロール、カイロミクロン、VLDL、LDL が低値で推移した。M-CSF を投与したウサギ大動脈病巣ではコラーゲンが減少していることが、免疫組織染色法により明らかとなった。また、*in vitro* での実験により M-CSF はヒト末梢血単球由来マクロファージ、泡沫化細胞からの間質型コラーゲナーゼ、基底膜型コラーゲナーゼ、ウロキナーゼの産生を高めることが明らかとなった。このことから、M-CSF により誘導されたプロテアーゼが病巣に蓄積しているコラーゲンなどの細胞外マトリックスを分解し、動脈硬化病巣を退縮させている可能性が示唆された。以上の結果から、M-CSF はマクロファージによる脂質代謝、コラーゲン代謝を促進することにより、抗動脈硬化作用を発揮しているものと考えられた。以上のことから、M-CSF は以前から報告のあるマクロファージの脂質代謝機能の亢進以外に、病巣に蓄積した細胞外マトリックスの分解により動脈硬化退縮に寄与しているものと考えられた。また、動脈硬化巣でのマクロファージは M-CSF を産生していることが報告されているが、その引き金として

- 4) 高コレステロール食により惹起した動脈硬化ウサギに対して M-CSF は強い治療効果を発揮した。本効果は、M-CSF の脂質代謝亢進作用によるものであることを示した。
 - 5) M-CSF が動脈硬化病巣内のコラーゲンを減少させることを免疫組織学的に明らかにした。また、M-CSF がヒト末梢血単球、マクロファージ、泡沫細胞のコラーゲン分解に関与するプロテアーゼ産生を高めることも示した。
- 以上の成果は、M-CSF の感染防御作用ならびに抗動脈硬化作用の新規なメカニズムを提示したものであり、博士(薬学)の学位を授与するにふさわしいものとする。