The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Increased Endoplasmic Reticulum Stress in Atherosclerotic Plaques Associated With Acute Coronary Syndrome
Author(s)	明石, 雅史
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48865
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

【14】

氏　　名	明　石　雅　史（みょう　いし　まさ　ふみ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１５５５　号
学位授与年月日	平成 19 年 9 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学　位　論　文　名	Increased Endoplasmic Reticulum Stress in Atherosclerotic Plaques Associated With Acute Coronary Syndrome （急性冠症候群における動脈硬化病変での小胞体ストレスの増加）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　望月　直樹 （副査） 教　授　堀　　正二　　教　授　澤　　芳樹

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

小胞体は、蛋白質の合成・構造形成に重要な役割を持つ細胞内オルガネラとして知られる。小胞体へのさまざまな障害に対し、細胞では小胞体ストレス応答を生じ対応する。その初期には、小胞体シャペロンと呼ばれる蛋白合成を介助する分子を増加させ、また新たな蛋白翻訳を停止するなど、細胞生存のための適応反応を示す。しかし、持続性の小胞体ストレスが生じ、代償しきれない場合には、最終的に細胞はアポトーシスに陥る。

近年、動脈硬化における小胞体ストレスの役割が動物モデルにおいて検討されている。これらの報告ではマクロファージ内へのコレステロールの蓄積が、小胞体ストレスをおこす原因とされ、コレステロール蓄積の阻害により、小胞体ストレス依存性のアポトーシスを減弱させたとされる。また一方で、平滑筋細胞においても、酸化 LDL の一種の細胞障害性の強い７ケトコレステロールが、小胞体ストレスを誘導するとの報告もある。

一方、ヒトの動脈硬化病変における小胞体ストレスの検討の報告はない。また、特にヒト動脈硬化病変が進行した場合に発症するプラークの破綻は、急性心筋梗塞などの致死的病態を引き起こす重要な現象である。このプラーク破綻の機序として、アポトーシスは重要な機序の一つであると考えられているが、プラーク破綻での小胞体ストレスと小胞体ストレス誘導アポトーシスの影響ははっきりしていない。我々は、プラーク破綻において、小胞体ストレスが関与しているのではないかと考え、適切なプラーク破綻動物モデルがないことから、以下の病理学的検討を中心に検討を行なった。

〔　方法ならびに成績　〕

71 例の剖検例と、40 例の冠動脈アテレクトミー（DCA）を施行された患者より得られた 152 の冠動脈病変を主に組織学的に検討した。剖検例は、形態的に正常内（Normal）、繊維性（Fibrous）、皮膜の厚い（Thick）、皮膜の薄い（Thin）、破綻プラーク（Ruptured）の５つに分類した。この結果、プラーク破綻がおこりうるとされる部位である fibrous cap では、正常冠動脈（Normal）や線維性皮膜の厚い形態（Fibrous, Thick）の冠動脈病変とは異なり、線維性皮膜の薄いもの（Thin）および急性冠症候群患者から得られたプラーク破綻のみられる病変（Ruptured）の

fibrous cap で、有意に小胞体ストレス（小胞体シャペロンの KDEL で評価）と、その細胞死誘導シグナル（CHOP）、そしてアポトーシスが増加していた。加えて、小胞体ストレスが誘導される細胞を調べたところ、主に平滑筋細胞と、マクロファージにて、陽性細胞が確認された。

また DCA 病変では、不安定狭心症患者から得られた冠動脈病変では、安定狭心症患者由来の病変と比較し、小胞体ストレスの有意な増加が見られた。

一方で、動脈硬化病変において、小胞体ストレス誘導の可能性のある分子メカニズムを検討するため、小胞体ストレスを誘導すると既報がある、酸化 LDL の一種である 7 ケトコレステロールの影響について調べた。冠動脈病変では、7 ケトコレステロールは薄い形態の繊維性皮膜部で、繊維性皮膜の厚いもとの比べ増加を認めた。また、In Vitro の検討では、7 ケトコレステロールの添加は、培養冠動脈由来平滑筋細胞や、THP-1 細胞において、小胞体ストレスとアポトーシスを誘導した。

また、小胞体ストレス誘導アポトーシスのメカニズムを検討し、小胞体ストレス特異的・細胞死誘導転写因子である CHOP の誘導を、剖検例と DCA 症例の不安定プラークで認めた。加えて、前述の培養細胞においても、siRNA による CHOP 発現抑制が、小胞体ストレス誘導細胞死を減少させることを認めた。

〔 総　　括 〕

剖検例における形態的不安定プラークと、DCA 症例での不安定狭心症の臨床的背景をもつ患者群でのプラークでは、小胞体ストレスが増加していた。これらのことより、不安定プラークでは、平滑筋細胞およびマクロファージの小胞体ストレス誘導アポトーシスが生じ、プラークの不安定化に寄与している可能性があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

蛋白合成の場として知られる小胞体へ障害に対し、細胞の防御と過剰傷害時のアポトーシスを含めた反応機構は、小胞体ストレスと呼ばれている。一方、ヒト動脈硬化において重要な病態である急性冠症候群の原因となるプラークの不安定化・破綻は、アポトーシスが重要な働きをしているとされるが、小胞体ストレスの関わりは明らかではない。今回、剖検例・アテレクトミー検体を用いて、プラークの不安定化・破綻に小胞体ストレスと小胞体ストレス誘導のアポトーシスが関わっていることを明らかにした。また、培養細胞を用いて、可能性のあるメカニズムを検討している。この研究は、臨床上重要な急性冠症候群の新たな発症様式を明らかにし、今後の臨床診断・治療に向けた研究の基礎となるものであり、学位論文に値するものと考える。