

Title	Effects of Statins on Adipose Tissue Inflammation Their Inhibitory Effect on MyD88-Independent IRF3/IFN β Pathway in Macrophages
Author(s)	阿部, 学
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49886
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	あべ まなぶ 阿部 学
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 22547 号
学位授与年月日	平成20年10月14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	Effects of Statins on Adipose Tissue Inflammation Their Inhibitory Effect on MyD88-Independent IRF3/IFN β Pathway in Macrophages (脂肪組織炎症に対するスタチン作用：マクロファージにおける MyD88 非依存的 IRF3/IFN β 経路の阻害)
論文審査委員	(主査) 教授 下村伊一郎 (副査) 教授 薬木 宏実 教授 森下 竜一

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)はコレステロール低下薬として臨床的に広く用いられているが、市販後の大規模臨床試験の結果からスタチンが主薬効と独立した様々な作用を有することが明らかとなってきた。特にプラバスタチンは英国で行われた大規模臨床試験において、糖尿病の新規発症率を約30%抑制するという成績が得られ、糖代謝との関連が示唆された。以前の研究で、我々は肥満・インスリン抵抗性モデルマウスにプラバスタチンを投与することにより、主に脂肪組織における糖代謝が改善されることを報告した。本研究はこの知見を元に、スタチンが糖代謝を改善するメカニズムを解明することを目的として行われた。

〔 方法ならびに成績 〕

肥満インスリン抵抗性を示すモデル動物、ob/obマウスに対しプラバスタチン(0.05%)もしくはピタバスタチン(0.003%)を混餌にて4週間投与し、その後精巣上体周囲脂肪組織を採取し遺伝子発現解析を行った。その結果、IL-6、MCP-1など一部の炎症関連遺伝子の発現がスタチン投与により低下していた。この作用は他のインスリン抵抗性モデル、KK/Ayマウスにおいても再現された。肥満に伴い脂肪組織で惹起される炎症反応は浸潤マクロファージに由来するという報告があることから、我々はマクロファージ系培養細胞であるRAW細胞を用いてスタチンが炎症反応を抑制するメカニズムに関する検証を行った。RAW細胞に対し炎症反応惹起因子としてLPS処理を行い、その培養上清を3T3-L1脂肪細胞に添加すると、脂肪細胞におけるMCP-1などの発現が著明に誘導されたが、この作用はRAW細胞をスタチンで前処理することにより抑制された。脂肪細胞に対するスタチン前処理では抗炎症作用が確認できなかったため、スタ

チンの作用点はマクロファージであると推測された。LPS処理を行ったRAW細胞中では炎症性サイトカイン産生が著明に増加したが、スタチンの前処理によってMCP-1、IL-6の産生が有意に抑制された。このメカニズムについて詳細に検討した結果、スタチン処理したRAW細胞中ではLPS刺激時のSTAT1リン酸化が有意に抑制されていた。STAT1はインターフェロン受容体下流のシグナル伝達に重要な役割を果たす因子であることから、インターフェロンの発現に対するスタチン処理の影響を評価した。その結果、スタチン処理したRAW細胞においてはインターフェロン β のLPS誘導性発現が顕著に抑制されており、その直接的な要因としてインターフェロン β の主要な転写因子であるIRF3のリン酸化(活性化)がスタチン処理により抑制されていることが示された。マクロファージにおける炎症反応シグナル伝達経路は、サイトカイン受容体の細胞内アダプターであるMyD88に依存する経路とそれに依存しない経路に大別されるが、IRF3は主にMyD88非依存的経路により活性化されると考えられているため、スタチンの作用点はこの経路上にあると仮定し検証を行った。スタチンはMyD88依存的なシグナルのみ伝達されるTLR2リガンド(ザイモサン)の刺激による炎症反応は抑制せず、一方でMyD88非依存的なシグナルのみ伝達されるTLR3リガンド(polyI:C)刺激による炎症反応を抑制したことから、スタチンの作用点はMyD88非依存的なシグナル伝達経路に特異的であることが示された。実際にマクロファージのインターフェロン β 産生を抑制することが炎症反応抑制に寄与しうるか検証するため、LPS刺激したRAW細胞の培養上清をインターフェロン β 中和抗体で処理した結果、3T3-L1脂肪細胞に対する上清の炎症反応惹起能が抑制されたことから、スタチンのマクロファージに対する抗炎症作用は少なくともその一部がインターフェロン β 産生抑制に起因することが示された。

〔 総 括 〕

スタチンは肥満・インスリン抵抗性モデルマウスの脂肪組織における炎症反応を抑制した。この作用は、マクロファージのインターフェロン β 産生抑制に起因する自己活性化の抑制を機序としていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者は、高脂血症治療薬であるスタチン系化合物が有する多面的作用について様々な解析を行ってきた。その過程で、スタチンが肥満モデルマウスの脂肪組織に作用し、局所的な炎症反応を抑制していることを示す結果を得た。申請者はこの結果を元に研究を進め、スタチンが外部刺激に依存したマクロファージの活性化を抑制する作用を有することを見出した。この知見を元に、申請者はスタチンの作用メカニズムについて検討を行った。その結果、スタチンがマクロファージのMyD88非依存的なシグナル伝達経路の活性化を阻害することによってその下流の現象であるインターフェロン β の産生を抑制し、マクロファージの自己活性化を抑制するというメカニズムの存在を見出した。これらの結果はスタチンによるマクロファージ活性化抑制作用という新規の知見を与え、また脂肪組織への作用のみならず、血管保護作用など他の作用をも説明しうる可能性を示唆しており非常に価値のある研究成果といえる。よって、申請者は博士(医学)の学位授与に値すると考えられる。