

【69】

氏名	中神太志
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第23638号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Estrogen attenuates vascular remodeling in Lp(a) Transgenic Mice (エストロゲンはリポプロテイン(a)過剰発現マウスにおける血管リモデリングを抑制する)
論文審査委員	(主査) 教授 森下竜一 (副査) 教授 小室一成 教授 下村伊一郎

論文内容の要旨

〔目的〕

リポプロテイン(a)〔以下 Lp(a)〕は plasminogen の homologue であるアポリポプロテイン(a)〔(以下 apo(a)〕をもつリボ蛋白であり、これまでの臨床試験から心血管イベントの独立した危険因子であるとされている。しかし、現在までのところ、血中 Lp(a) を下げる薬剤がないために高 Lp(a) 血症に対する治療法は確立されていない。一方、これまでの臨床試験において閉経後女性へのエストロゲン補充療法は心血管イベント抑制に対して有益ではないとされているが、サブ解析から血中 Lp(a) レベルは下がることが示唆されている。今回、我々は Lp(a) による血管リモデリングとそれに対するエストロゲンの抑制作用の有無について検討した。

〔方法〕

Lp(a) は apo(a) と apoB の複合体であるがこれらはげっ歯類には存在しないため、2種類の過剰発現マウスを掛け合わせることで Lp(a) 過剰発現マウスを作成した。ヒト apo(a) 遺伝子とその転写領域を含めた過剰発現マウスとヒト apoB の過剰発現マウスを掛け合わせた Lp(a) 過剰発現マウスと、コントロールとして FVB マウスを使用した。これらのマウスの雌に対しては、両側卵巢摘出と同時に皮下へ浸透圧ポンプ埋め込み術を行い、エストロゲン持続投与群 (17 β -estradiol 20 μ g/kg/day) と生食持続投与群に分けた。雌に対しては、卵巢摘出の1週間後(8週齢)に左総頸動脈の結紮を行い、雄は8週齢で左総頸動脈の結紮を行った。結紮の1週間後に免疫染色 (Intercellular adhesion molecule-1: ICAM-1、Vascular cell adhesion molecule-1: VCAM-1、Monocyte/Macrophage Marker-2: MOMA2)、4週間後に HE 染色で新生内膜の評価を行った。培養細胞での検討では、ヒトの血清由来の Lp(a) をマクロファージ (THP-1 由来)、ウシ大動脈由来血管内皮細胞 (BAEC) に添加し、接着因子 (E-selectin, ICAM-1, VCAM-1)、炎症性ケモカイン (monocyte chemotactic protein-1: MCP-1)、炎症性サイトカイン (tissue necrosis factor- α : TNF- α 、Interleukin-1 β : IL-1 β) の mRNA の発現を解析し、またエストロゲン前投与後に Lp(a) 添加を行って、各種因子の発現への影響を確認した。

〔成績〕

このマウスの血中 Lp(a) 濃度において、雌は雄よりも著明に高値であった (雌 37.9 \pm 7.68 mg/dl v.s. 雄 1.35 \pm 0.16 mg/dl)。雌の Lp(a) 濃度は両側卵巢摘出により増加し (95.6 \pm 8.83 mg/dl)、卵巢摘出後にエストロゲン持続皮下投与することにより減少した (55.1 \pm 7.42 mg/dl)。総頸動脈血漿モデルにおいて、Lp(a) 過剰発現マウスの新生内膜/中膜比は、雄はコントロールとの間に有意差は認めなかった。雌での新生内膜/中膜比は、卵巢摘出+生食群はコントロールに比べ有意に高く、卵巢摘出+エストロゲン投与は卵巢摘出+生食群に比べ有意に減少した。免疫染色では、卵巢摘出+生食群で ICAM-1、VCAM-1、MOMA2 の発現を認めたが、卵巢摘出+エストロゲン投与群では発現が減少した。培養細胞での検討では、Lp(a) のマクロファージへの添加により、濃度依存的に MCP-1、TNF- α 、IL-1 β の mRNA の発現上昇を認めたが、エストロゲンの前投与により濃度依存的に抑制された。また、Lp(a) の内皮細胞への添加においても、濃度依存的に E-selectin、ICAM-1、VCAM-1、MCP-1 の発現上昇を認め、エストロゲンの前投与により濃度依

存的に発現が抑制された。

〔総括〕

今回の検討により、Lp (a) 過剰発現マウスにおける血管リモデリングに対し、エストロゲンが抑制作用を持つことが示された。この機序としては、エストロゲンによる血中 Lp(a) レベルの低下作用と、Lp(a) によるマクロファージの炎症惹起の抑制、内皮細胞の接着因子の発現抑制が考えられた。このことから、高 Lp(a) 血症のリスクをコントロールする治療法として、エストロゲン補充療法の可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

リポプロテイン (a) (以下 Lp (a)) は、心血管イベントの独立した危険因子とされているが、降下療法は確立されていない。エストロゲンには Lp (a) を低下させる働きが知られており、高 Lp (a) 血症モデルマウスでのエストロゲンの作用について解析を行った。Lp (a) 過剰発現マウスの血中 Lp (a) 濃度は卵巣摘出により上昇し、エストロゲン補充を行うことで低下を認めた。総頸動脈結紮による血管リモデリングでは、Lp (a) 過剰発現マウスにおいて内膜形成の亢進が見られたが、エストロゲンにより抑制された。免疫染色では、エストロゲン投与による接着因子の発現低下、単球浸潤の低下を認めた。細胞実験では、エストロゲンは単球での炎症性サイトカイン、内皮細胞での接着因子の発現を抑制した。高 Lp (a) 血症モデルマウスにおける血管リモデリングに対し、エストロゲンの抑制作用が示された。本研究から、高 Lp (a) 血症に対する降下療法として、ホルモン補充療法が選択肢となりうる可能性が示唆され、学位に値すると考える。