

Title	Pathophysiological significance of cylindromatosis in the vascular endothelium and macrophages for the initiation of age-related atherogenesis
Author(s)	今泉, 友希
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72507
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 今泉 友希		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 樂 木 良 美
	副 査	大阪大学教授 坂 田 泰 史
	副 査	寄附講座 大阪大学教授 森 下 亮 一
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>本論文では、脱ユビキチン化酵素CYLDの加齢に伴う動脈硬化初期形成への関与が検討されている。血管内皮細胞とマクロファージにおけるCYLDの発現は加齢とともに低下し、これらの細胞でのCYLDのloss-of-functionにより動脈硬化形成過程の初期に認められる血管内皮細胞への単球の接着や引き続き生じるマクロファージの泡沫化の増悪が関連する脂質代謝関連分子の発現変化とともに認められた。老化に伴う血管内皮やマクロファージにおけるCYLDの発現低下は慢性炎症を基盤とする加齢性動脈硬化形成初期における病態促進の誘因となっている可能性が示唆された。以上の発見は新規性が高く、学位の授与に値すると考えられる。</p>		

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	今泉 友希 Yuki Imaizumi
論文題名 Title	Pathophysiological significance of cylindromatosis in the vascular endothelium and macrophages for the initiation of age-related atherogenesis(加齢に伴う動脈硬化初期形成での血管内皮細胞とマクロファージにおけるCYLDの病態生理学的重要性)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕	
<p>超高齢社会を迎えた我が国において、心血管疾患（CVD）は日本の高齢者の疾患別死因では上位であり、CVDは高齢者の予後に大きく関与する。CVDのリスクファクターである動脈硬化は加齢に伴い進展するため、加齢による動脈硬化に対する新規の治療標的分子の創出が望まれる。動脈硬化進展は慢性炎症が多分に寄与するため、その制御分子は治療標的となり得る。我々は家族性円柱腫症の原因遺伝子CYLDが血管においてNFκB経路におけるアダプター分子を脱ユビキチン化し、急性炎症による血管リモデリングを抑制することを報告してきた。また、CYLDは肺胞マクロファージで加齢性に発現が低下する事が報告されている。動脈硬化の初期には血管内皮細胞への単球の接着や血管内に浸潤したマクロファージの泡沫化などが認められる。以上より、我々は内皮細胞やマクロファージで老化に伴いCYLDが減少すると炎症が惹起され、持続的な炎症が動脈硬化形成につながるのではないかと考えた。本研究では血管内皮細胞とマクロファージにおいて、CYLDの減少による動脈硬化初期形成への関与を検討する。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
1. 老化に伴うCYLDの発現検討	
<p>TNFα および IL-1β は、ヒト大動脈内皮細胞やTHP-1細胞で内在性のCYLDの発現を上昇させた。骨髓由来のマクロファージでのCYLDの発現を8週齢のマウスと2年齢のマウスで比較したところ、老齢マウスで発現が低下していることを確認した。更に血管内皮細胞でも継代により細胞老化を誘導すると細胞でCYLDの減少が認められた。</p>	
2. 血管内皮細胞におけるCYLDの単球接着と炎症への関与の検討	
<p>TNFα刺激下のヒト大動脈内皮細胞において、CYLDをノックダウンするとIL-6および接着分子の発現が上昇し、単球の接着が増加した。本結果より、老化に伴う血管内皮細胞におけるCYLDの低下は加齢性に動脈硬化形成の初期状態に関与している可能性が示唆された。</p>	
3. マクロファージ泡沫化の検討	
<p>RAW 264.7細胞にてCYLDをノックダウンすると酸化LDLの取り込みが亢進し、脂質代謝関連分子の発現を検討するとシャペロン分子FABP4の増加および、炎症性分子TNF-αやIL-1β、MCP-1の発現上昇、スカベンジャー受容体であるSR-Aや CD36、LOX-1の発現上昇、コレステロールエステル合成酵素ACAT1の上昇が認められた。脂質排出に関わる分子SR-B1は減少が認められた。これらの結果よりマクロファージにおけるCYLDが加齢性の炎症に伴う粥種形成や不安定化に関与している可能性が示唆された。</p>	
〔総 括(Conclusion)〕	
<p>老化に伴う血管内皮やマクロファージにおけるCYLDの発現低下は慢性炎症を基盤とする加齢性動脈硬化形成初期における病態促進の誘因となっている可能性が示唆された。CYLDは高齢者の心血管疾患発症予防の標的分子になり得る。</p>	