

## [別紙2]

### 審査の結果の要旨

氏名 武田 憲文

本研究は、粥状硬化などの血管疾患形成において重要な役割を果たすマクロファージ細胞において、インターロイキン6 (IL-6) がその泡沫化過程に与える促進効果に着目し、IL-6 抑制作用を有する合成レチノイド Am80 が粥状硬化モデルに対する影響を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. マウス・マクロファージ細胞株 (Raw264 細胞) を用いた実験により、Am80 を前投与することで、Angiotensin II や PMA 投与後に産生される IL-6 は濃度依存性に抑制されることが示された。
2. Am80 は PMA 投与後の C/EBP $\beta$ 発現レベルには影響しないが、ヒト IL-6 プロモーターに C/EBP $\beta$ 変異体を導入したルシフェラーゼアッセイでは、Am80 投与後の IL-6 抑制作用は認められないことから、Am80 の IL-6 抑制機序には C/EBP $\beta$ の機能抑制の関与が考えられた。
3. マウス腹腔マクロファージに変性 (酸化またはアセチル化) LDL を投与することで得られる泡沫化過程 (Oil Red O 染色および細胞内コレステロール含有量定量) は、Am80 を前投与することで濃度依存性に抑制されることが示された。
4. Am80 が泡沫化を抑制する機序として、変性 LDL の取り込み受容体であるスカベンジャー受容体 (SR-A, CD36) 量が、Am80 投与後に減少することが示された。またこれらの減少分は、IL-6 を外投与することで部分的に回

復することから、Am80 の泡沫化抑制やスカベンジャー受容体量減少には、その IL-6 抑制作用が関与していることが示された。

5. マウス粥状硬化モデルである ApoE 欠損マウスに Am80 を投与したところ、体重変化や脂質値には影響を与えず、大動脈表面 (Sudan IV 染色) や大動脈洞 (Oil Red O 染色) で評価された粥状硬化病変は有意に減少することが示された。この際に、血清 IL-6 は減少し、その他 IL-1 $\beta$  値も有意に減少していることが示された。
6. Am80 には、その他 (1)平滑筋増殖抑制、(2)抗凝固作用、(3)血管新生抑制作用、(4)T 細胞からの IL-10 誘導作用 (抗粥状作用)、などが報告されており、いずれも粥状硬化を抑制する機序として重要であることも考察とされた。

以上、本論文は Am80 がマクロファージ泡沫化を抑制し、また種々の細胞への影響とも協調することにより、粥状硬化モデルを軽減することを明らかにした。本研究は粥状硬化の機序や治療戦略の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。