京都大学	博士（医学）	氏　名	馬場　理
論文題目	MicroRNA-33 Deficiency Reduces the Progression of Atherosclerotic Plaque in ApoE$^{-/-}$ Mice（アポ E 欠損マウスにおいてマイクロ RNA-33 欠損は動脈硬化進展を抑制する）		

（論文内容の要旨）

動脈硬化性病変は心血管疾患の原因の一つであり、また血清コレステロール値はこの動脈硬化性病変の進展に大きく関与している。その中でも LDL コレステロールは動脈硬化進展的に、HDL コレステロールは動脈硬化抑制的に働くと考えられている。

HMG 還元酵素阻害薬による LDL コレステロール低下療法は動脈硬化性病変を予防および進展抑制する治療法として確立しているが、HDL コレステロールを上昇させる方法はいまだに確立していない。

マイクロ RNA は 20 塩基程度の遺伝子をコードしない RNA であり、標的とした mRNA を阻害もしくは分解促進することによって、その mRNA の翻訳を抑制する。

マイクロ RNA-33 は ABC トランスポーターの一つである ABCA1 を標的として抑制することによって血清 HDL コレステロールを低下させることが報告されており、マイクロ RNA-33 欠損マウスにおいて血清 HDL コレステロールが上昇することも報告されている。

今回、このマイクロ RNA-33 欠損マウスと動脈硬化のモデルマウスであるアポ E 欠損マウスを掛け合わせることによって、マイクロ RNA-33 およびアポ E の両欠損マウスを作製し、マイクロ RNA-33 の動脈硬化におよぼす影響を検討した。

この両欠損マウスおよびアポ E 単独欠損マウスの 2 群を高脂肪食(Western Diet)で 6 週齢から 16 週間飼育したところ、両欠損マウスにおいて

① 大動脈全長および大動脈基部における動脈硬化巣が有意に減少していた。
② 動脈硬化巣における脂質含有量、マクロファージ浸潤量の減少を認めた。
③ 血清 HDL コレステロール値が有意に上昇しており、その血清によるコレステロール引き抜き能も上昇していた。
④ 肝臓において ABCA1 を始め、CROT、RIP140 などの標的遺伝子の発現量の増加が認められた。

また、

⑤ 両群のマウスより腹腔内マクロファージを採取したところ、両欠損マウスにおいて ABCA1 の発現の上昇を認めた。これらのマクロファージからのコレステロール引き抜き能を検討したところ、マクロファージからのコレステロール引き抜き能も両欠損マウスにおいて有意に上昇していた。

次に、マクロファージにおけるマイクロ RNA-33 の動脈硬化進展抑制に対する役割を生体内で検討するために骨髄移植モデルを用いた。

8 週齢のアポ E 単独欠損マウスに両欠損マウスおよびアポ E 単独欠損マウスの骨髄を移植し、血球細胞のみマイクロ RNA-33 の発現の異なる 2 群のマウスを作成、4 週間の回復期の後に高脂肪食(Western Diet)で 12 週間飼育し、動脈硬化巣について評価した。

両群において血清 HDL コレステロールに差はなく、血球中のマイクロ RNA-33 は血清コレステロール値に影響を及ぼさないことが示唆された。また、大動脈基部における動脈硬化形成および動脈硬化巣中のマクロファージ浸潤量に有意な差は認められなかったが、動脈硬化巣中の脂質含有量は血球マイクロ RNA-33 欠損群で有意に低下していた。

さらに、レシピエントにおけるマイクロ RNA-33 欠損の影響を調べるために両欠損マウスにアポ E 単独および両欠損マウスの骨髄移植を行ったところ、やはり大動脈基部における動脈硬化形成および動脈硬化巣中のマクロファージ浸潤量に有意な差は認めず、動脈硬化巣中の脂質含有量は血球マイクロ RNA-33 欠損群で有意に低下していた。

以上より、マイクロRNA-33欠損により血清HDLコレステロールの上昇、マクロファージからのコレステロール引き抜き能の上昇が起こり、それを通じて動脈硬化を抑制すると考えられた。

（論文審査の結果の要旨）

マイクロ RNA-33 は ABCA1 を標的として抑制し、その欠損マウスにおいて血清 HDL コレステロールが上昇することが報告されている。

今回、マイクロ RNA-33 およびアポ E 両欠損マウスを作製し、マイクロ RNA-33 の動脈硬化に及ぼす影響について検討した。高脂肪食負荷にて両欠損マウスでは、アポ E 単独欠損マウスに比して大動脈全長および基部における動脈硬化形成および動脈硬化巣中の脂質含有量、マクロファージ浸潤量の減少を認めた。また、血清 HDL コレステロールおよびそのコレステロール引き抜き能が上昇していた。さらに腹腔内マクロファージからのコレステロール引き抜き能も上昇していた。

次に、骨髄移植を用いて血球細胞のみマイクロ RNA-33 の欠損したマウスを作製し、コントロール群と比較した。高脂肪食負荷において両群での血清 HDL コレステロールに差は認めなかった。また、大動脈基部における動脈硬化形成および動脈硬化巣中のマクロファージ浸潤量に差は認められなかったが、動脈硬化巣中の脂質含有量はマイクロ RNA-33 欠損群で低下していた。上記の結果よりマイクロ RNA-33 欠損は血清 HDL コレステロールの上昇およびマクロファージのコレステロール引き抜き能の上昇を通じて動脈硬化を抑制すると考えられた。

以上の研究は動脈硬化進展におけるマイクロ RNA-33 の役割の解明に貢献し、動脈硬化治療の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成２６年２月３日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降