

京都大学	博士（医学）	氏名	安部倉友
論文題目	Eicosapentaenoic acid prevents the progression of intracranial aneurysms in rats. (エイコサペンタエン酸はラットにおいて脳動脈瘤の増大を抑制する)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>脳動脈瘤の有病率は2-4%と高く、その破裂に因るくも膜下出血は後遺障害率や死亡率が高く公衆衛生上の深刻な問題となっている。しかし、脳動脈瘤の病態を直接制御する薬物治療法は存在しないため、非侵襲的薬物治療法の確立が望まれる。現在までの検討から、脳動脈瘤の病態がマクロファージ依存的な慢性炎症反応により制御されていること、Nuclear factor-kappa B (NF-κB)経路がマクロファージ内で炎症反応を制御すること、そしてマクロファージから分泌される monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) がマクロファージ間での自己増幅経路を形成すること、が明らかとなっている。それゆえ NF-κB 経路や MCP-1 の発現を抑制することは、脳動脈瘤治療のための合理的な戦略である。本研究では、外科的に切除された未破裂のヒト脳動脈瘤病変から取得した網羅的遺伝子発現データ(#PRJNA553307)を用いて、正常血管と比較し発現が亢進している G タンパク質共役受容体を創薬標的の候補因子として選択した。その中から NF-κB の活性化を抑制し作用を示すことが報告されている ω3 脂肪酸受容体 GPR120 を脳動脈瘤の創薬標的候補因子として検証した。</p> <p>まずヒト脳動脈瘤病変部に免疫組織化学を適用し GPR120 の発現部位の局在を正常血管壁と比較した。結果、正常血管では中膜平滑筋細胞に恒常的に発現しているのに加え、病変部では浸潤した CD68 陽性マクロファージおよび CD31 陽性内皮細胞に GPR120 が誘導されていた。</p> <p>次に GPR120 賦活薬として、ω3 脂肪酸の1つである Eicosapentaenoic acid (EPA) を脳動脈瘤モデルラットに投与し脳動脈瘤進展に対する効果を検証した。本目的のために、片側総頸動脈結紮と高塩分食負荷により、対側の脳血管分岐部への血行力学的負荷を高め前大脳動脈-嗅動脈分岐部に脳動脈瘤を誘発するモデルラットを使用した。このラットに 100 mg ないし 1000 mg/kg/day の EPA を投与し、溶媒対照群と比較した。まず、EPA 投与により血漿中 EPA 濃度は容量依存的に上昇した。また EPA の代謝産物であり抗炎症作用を有するレゾルビン E1 の濃度上昇は認めなかった。そして、脳動脈瘤の増大、脳動脈瘤病変の特徴である平滑筋層の菲薄化、および病変部へのマクロファージ浸潤はいずれも容量依存性をもって有意に抑制された。</p> <p>次に GPR120 の内因性発現が報告されているマウスマクロファージの細胞株 RAW264.7 細胞を使用し、EPA が lipopolysaccharide で誘発される NF-κB の活性化および MCP-1 の転写誘導を部分的に抑制することを示した。この EPA の効果は構造的に異なる GPR120 の選択的賦活薬である TUG-891 でも再現された。さらにラットの脳動脈瘤病変部の標本を用いた免疫組織化学により、MCP-1 の発現が EPA により著明に抑制されていることを確認した。よって、EPA はマクロファージに対して GPR120 賦活薬として作用し、MCP-1 を介したマクロファージの自己増幅経路を遮断することで病態進展を抑制していることが示唆された。</p> <p>以上の結果から、GPR120 が脳動脈瘤に対する新規創薬の有望な標的であること、その賦活薬である EPA が脳動脈瘤の進展を抑制する治療薬となりうることが示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本研究では、ヒト脳動脈瘤病変の網羅的遺伝子発現解析で、発現が亢進していた長鎖脂肪酸受容体 G protein-coupled receptor 120 (GPR120)が脳動脈瘤の創薬標的となるかを検証した。脳動脈瘤では、Monocyte Chemotactic Protein 1 (MCP-1) 依存的なマクロファージ浸潤による慢性炎症が病態形成に重要である。まず免疫組織化学にてヒト脳動脈瘤病変部のマクロファージに GPR120 の発現を確認した。次に GPR120 賦活薬である Eicosapentaenoic acid (EPA)を脳動脈瘤モデルラットに投与すると、瘤の増大、平滑筋層の菲薄化、およびマクロファージ浸潤が容量依存的に有意に抑制された。また GPR120 の内因性発現を認めるマクロファージ系細胞株 RAW264.7 細胞にて、lipopolysaccharide による Nuclear Factor-κB 活性化および MCP-1 発現誘導は、EPA 添加により抑制され、選択的 GPR120 賦活薬 TUG-891 投与でも同様の結果が示された。また、EPA 投与によりラット脳動脈瘤病変で MCP-1 の発現が抑制された。以上の結果より、EPA は MCP-1 依存的なマクロファージ浸潤を抑制し、脳動脈瘤の病態進展を抑制することが示唆された。

以上の結果から GPR120 は脳動脈瘤に対する有望な創薬標的であり、その賦活薬 EPA が治療薬となり得ることが示された。

以上の研究は脳動脈瘤進展機構の解明及び脳動脈瘤に対する新規創薬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、令和2年9月16日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、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