

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲	第 号	氏 名	中村 恵理子
審 査 委 員	主 査 氏 名	海北 章一	
	副 査 氏 名	渡邊 望	
	副 査 氏 名	大菅 辰幸	
[論文題名]			
Altered choline level in atherosclerotic lesions: Upregulation of choline transporter-like protein 1 in human coronary unstable plaque (動脈硬化プラークの不安定化における代謝産物コリンとその細胞内輸送タンパクの関与)			
PLoS One. 2023;18:e0281730. doi: 10.1371/journal.pone.0281730.			
[要 旨]			
<p>不安定冠動脈硬化巣（プラーク）の破綻とその後の冠動脈内血栓形成は、急性冠症候群（ACS）の主要な発症病態である。よって、不安定冠動脈プラークの早期診断は ACS 発症予防や治療介入に有益な情報となる。本研究では、不安定プラークの指標になりうるプラーク内代謝物を同定すべく、①動脈硬化動物モデル、②ヒト冠動脈の病理標本、③ヒト培養細胞を用いて検討している。結果として、①動脈硬化動物モデルでは、コレステロール食負荷後の傷害動脈組織のメタボローム解析にて、マクロファージに富む血管でのコリンの発現高値、および、コリン含有量とマクロファージ陽性面積率、TNFα、MMP9 の遺伝子発現との正相関が証明された。②ヒト冠動脈病理標本では、不安定プラーク内マクロファージに Choline transporter like protein (CTL) 1 の発現を認め、CTL1 陽性面積率は不安定プラークで有意に高値であった。③ヒト末梢血単核球由来マクロファージのコリン含有量は、TNFα刺激下で有意に増加した。培地へのコリン添加1日後、マクロファージとヒト冠動脈平滑筋細胞での TNFα発現が増加した。また、マクロファージへのコリン添加3日後 CTL1 発現が亢進した。CTL1 の siRNA によってマクロファージでの CTL1、TNFα、MMP9 発現が低下した。ヒト冠動脈平滑筋細胞での CTL1 発現は時間経過によって低下し、それに伴って MMP9 発現も低下した。本研究では、モデル動物からマクロファージに富むプラークの代謝指標としてコリンが同定された。また、ヒト冠動脈不安定プラーク内マクロファージの CTL1 発現亢進と炎症性メディエーターとの関連性が証明され、当分子が冠動脈不安定プラークの診断指標となる可能性が示唆された。本研究は、学位論文として十分な研究成果が得られたものと高く評価される。</p>			