

## Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;概要&gt;

所 属	九州大学循環器病未来医療研究センター
氏 名	古賀 純一郎
研究テーマ	Notch リガンドによるマクロファージ機能制御と動脈硬化における役割解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

## 【研究目的】

動脈硬化を基盤として発症する虚血性心疾患は近年、症例数が増加し日本人の死因の中でも大きな比率を占めている。Notch シグナルは発生段階において様々な細胞の分化に関わることで知られるが、近年、出生後も各種疾患の病態に関与することが明らかになりつつある。Notch リガンドのひとつ Delta-like ligand 4 (Dll4) が炎症性マクロファージへの分化を誘導し動脈硬化を促進することが近年、明らかになったが他の Notch リガンドがマクロファージの活性化、分化において果たす役割は全く不明である。故に申請者はマクロファージ Notch リガンドが動脈硬化の病態において果たす役割を明らかにするため以下の研究を計画した。

## 【方法】

Notch リガンドのマクロファージ分化誘導、活性化における役割を明らかにするため各 Notch リガンドに対する阻害抗体を用いた。チオグリコレート誘導性腹腔内マクロファージを用い、炎症性マクロファージ(M1)、抗炎症・修復性マクロファージ(M2)への分化誘導時に Notch シグナルの果たす役割を検討した。また、ApoE 欠損マウスに24週の高脂肪食負荷を行い動脈硬化プラークにおける Notch リガンドの発現パターンにつき免疫組織学的手法を用い検討した。最後に実際に Notch リガンドの機能阻害により動脈硬化病変形成が抑制されるか否か確認するため、大腿動脈ワイヤー傷害モデルにおいて Notch リガンド阻害抗体の効果を検証した。

## 【結果・考察】

腹腔内マクロファージを用いた検討では Notch リガンド Dll1 の阻害により M1 マクロファージ関連分子(IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、iNOS)の発現は抑制された。反対に M2 関連分子(arginase-1)の発現は Dll1 阻害により増強された。マクロファージをリコンビナント Dll1 により刺激すると上記 M1 関連分子の発現が誘導された。一方、M1 マクロファージへの分化誘導自体がマクロファージ Dll1 発現を誘導した。高脂肪食負荷 ApoE 欠損マウスの大動脈基部プラークにおいて Mac-3 陽性マクロファージに一致して Dll1 の高発現を認めた。大腿動脈ワイヤー傷害モデルでは Dll1 阻害抗体を投与した結果、対照群に比べ内膜肥厚が抑制された。

以上の結果は Notch リガンド Dll1 がマクロファージ活性化を通じ動脈硬化の病態を促進することを示唆する。今後、動脈硬化マウスモデルにおいて Dll1 シグナルの阻害、活性化を行い新規治療標的分子としての可能性を検証したい。



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2015年5月	ISA2015. <u>Koga J</u> , Fukuda D, Nakano T, Aikawa M. Macrophage Notch1 accelerates lesion formation in mechanically-injured mouse femoral arteries.
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	なし	
2		
3		
4		