

## 研究成果最終報告書&lt;概要&gt;

施設・所属: 熊本大学医学部附属病院 代謝・内分泌内科 氏名 石井 規夫

1. 概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 枚数は1ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む)

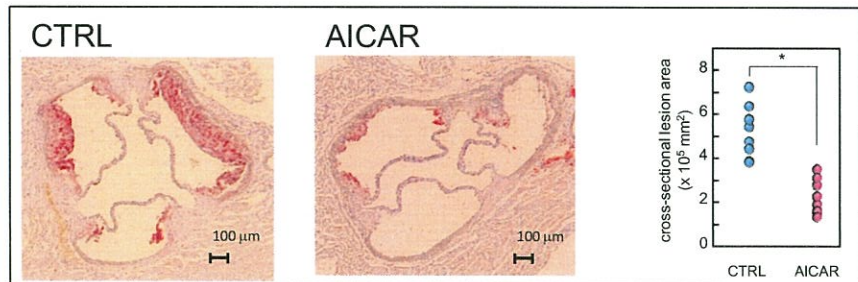
## 【研究目的】

マクロファージ(M $\phi$ )増殖が動脈硬化症の発症・進展に関与することが考えられる。さらに、M $\phi$ におけるAMP-activated protein kinase(AMPK)活性化がM $\phi$ 増殖に抑制的に作用し、動脈硬化症の進展を抑制する可能性が考えられる。本研究ではAMPK活性化がM $\phi$ 増殖を抑制し動脈硬化症の治療標的になりうるという仮説を証明することを目的とする。

## 【研究手法、研究成果】

- ① マウス腹腔 M $\phi$  において、AMPK 活性化剤(AICAR)は、濃度依存性に AMPK の Thr172 をリン酸化し、主要な下流分子である ACC のリン酸化を誘導した。また、この効果は AICAR 添加後 1 時間以内で誘導され、24 時間以上持続した。
- ② マウス腹腔 M $\phi$  において、AICAR は酸化 LDL あるいは分化誘導因子 Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor(GM-CSF)により誘導された M $\phi$  増殖を濃度依存性に有意に抑制した。
- ③ DN-AMPK を遺伝子導入し過剰発現させた M $\phi$  では、AICAR により誘導される AMPK のリン酸化が誘導されず、下流の ACC のリン酸化も誘導されなかった。この M $\phi$  では、AICAR による酸化 LDL 誘導性マクロファージ増殖の抑制効果が解除された。
- ④ GM-CSF 誘導性 M $\phi$  においては AICAR 添加により G0/G1 期にある M $\phi$  の増加と、S 期と G2/M 期にある M $\phi$  の減少を認めた。

⑤ Apo E 欠損マウスに AICAR 投与することで脂質プロファイルに有意な変化は認めなかったが、AICAR 投与群では CTRL 群と比較し有意に動脈硬化巣が縮小していた(図)。



⑥ ApoE 欠損マウスの動脈硬化巣において増殖細胞の 38%が M $\phi$  であった。AICAR 投与群では CTRL 群と比較し増殖細胞が有意に少なく、増殖細胞中の M $\phi$  の割合も有意に少なかった。また、血管平滑筋細胞においても AICAR により増殖

## 【考察・今後の課題】

以上の研究結果から、M $\phi$  における AMPK の役割は、M $\phi$  の細胞周期の進行を介した増殖の調節にあり、これを薬剤により調節することは動脈硬化症の治療標的となりうる可能性があることを証明し得た。

M $\phi$  における AMPK 活性は、動脈硬化症のみならず、2型糖尿病や神経変性疾患、悪性腫瘍など M $\phi$  の関与する様々な疾患の病態形成に深く関わっていると考えられる。本研究をさらに発展させ、M $\phi$  における AMPK 活性の役割の解析をさらに進めることで、これら多くの疾患の発症機序を一元的に解明することに繋がる可能性がある。本研究を進めることで得られる知見は、多くの疾患の病態の解明や治療法の開発に多大な貢献をすると考えられる。

