

学 位 論 文 の 要 旨

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 基礎医学系講座 免疫学分野	氏 名	石井 栄津子
<p>主論文の題名</p> <p>Amelioration of Atherosclerosis by the New Medicinal Mushroom <i>Grifola gargal</i> Singer</p> <p>主論文の要旨</p> <p>目的：アテローム性動脈硬化症は、内皮機能障害、脂質沈着、炎症細胞の浸潤、平滑筋細胞の増殖、血管壁新生血管形成およびプラーク形成を特徴とする血管壁の慢性疾患であり、世界保健機関（WHO）によると、先進国の主要な死因の一つである。キノコ類はミネラル、必須アミノ酸、ビタミン、繊維が豊富で、古来より栄養源や医療資源として利用されてきた。近年では、抗腫瘍効果等も研究され、慢性難治性疾患を改善するための食用きのこの有益な効果が実証されている。<i>Grifola gargal</i> Singer は、チリ・パタゴニア原産のマイタケ属に属する木材腐朽菌で、杏仁様の甘い芳香を持つことから、和名をアンニンコウとして報告している。我々は、この新規薬用きのこである <i>G. gargal</i> に着目し、これまで機能性成分の同定、分類学的研究、人工栽培化などを検討するとともに、高齢化社会や生活習慣病の増加といった社会問題に貢献できる血糖降下作用、脂肪減少作用、抗炎症作用、抗酸化作用、破骨細胞形成抑制作用など、多種多様な生理活性を有してことを証明した。しかしながら、<i>G. gargal</i> のアテローム性動脈硬化症に対する影響に関しては、不明である。そこで、本研究において、アテローム性動脈硬化症の進行に対する影響を評価した。</p> <p>方法：アテローム性動脈硬化症は、浸透圧ミニポンプを介したアンギオテンシンIIの皮下注入によってApoEリポタンパク質欠損マウスにおいて誘導された。このアテローム性動脈硬化症モデルマウスに、10mg/kgの <i>G. gargal</i> 抽出物（GGE）を1週間に2回連続して4週間、腹腔内注射にて投与した。その後、解剖を行い、心臓および動脈血管の重量、胸部および腹部大動脈の拡張/アテローム形成、末梢血顆粒球、MCP-1、SDF-1、制御性T細胞（Treg細胞）等の各種指標を測定した。</p> <p>細胞実験に関しては、C57BL/6マウス由来の肺繊維芽細胞を使用し、細胞上清中のSDF-1、VEGF、TGF-β1の産生量を測定した。</p>			

結果：未処置マウスと比較して、GGEで処置したマウスでは、心臓および血管の重量、胸部および腹部大動脈の拡張/アテローム形成、末梢顆粒球の割合および炎症誘発性ケモカインであるMCP-1の血中濃度が有意に低下した。対照的に、Treg (CD4⁺CD25⁺T細胞) 細胞の割合およびSDF-1の血漿濃度は、未処理マウスと比較して、GGEで処置したマウスで有意に増加した。細胞実験では、GGEは、線維芽細胞からSDF-1、VEGF、およびTGF-β1の分泌を有意に増加させた。

考察：高脂血症は血管壁の炎症を誘発することが知られており、脂質過酸化レベルが高いと細胞内の脂質過酸化が促進され、原形質膜に有毒なリポペルオキシドの形成が増加する。アンジオテンシンII誘発アテローム性動脈硬化症モデルマウスにおけるGGEの抗炎症活性を調べた結果、GGEで処置したマウスは、末梢血顆粒球の著しい減少と関連して、アテローム形成や大動脈の拡張に対する有意な阻害効果が認められ、アテローム動脈硬化性に伴う炎症を阻害することを示唆した。動脈硬化による慢性炎症には、先天免疫に加えて、T細胞を介する獲得免疫応答が重要な役割を果たすことが知られており、Treg細胞がアテローム性動脈硬化症を改善することが認められている。本研究では、Treg細胞の割合は、未処理マウスと比較して加速されたアテローム性動脈硬化症マウスで有意に減少したが、GGEで処置したマウスでは、有意に回復していた。したがって、これらの知見は、GGEが、TGF-β1分泌を介して、Treg細胞を増加させることによってアテローム硬化性炎症を改善していることを示唆している。一方で、血管損傷に応答する修復プロセスは、アテローム性動脈硬化症の進行を防止するためにも重要である。骨髄由来血管内皮細胞および線維芽細胞は、血管修復に寄与することによってアテローム形成阻害活性を発揮する。SDF-1およびVEGFを含む骨髄由来の前駆細胞の血管ホーミングを促進するケモカインは、アテローム性動脈硬化症を改善することが報告されている。アテローム性動脈硬化症における、線維芽細胞由来のSDF-1およびVEGFの発現に対するGGEの効果を評価した結果、両方のケモカインがGGEによって有意に増強された。これらの結果により、GGEがSDF-1およびVEGFの分泌を促し損傷した血管を修復してアテローム硬化性の病態を改善していることが推測できる。

結論：本研究は、*G. gargal*抽出液の投与が、アテローム性動脈硬化症を改善できることを実証した初めての論文であり、GGEの投与が、第1に制御性T細胞を増加させることによって炎症を抑制し、第2にSDF-1やVEGFの分泌を刺激することによって血管を修復させるという、少なくとも2つのメカニズムによってアテローム性動脈硬化症を改善することを示した。