

論 文 内 容 要 旨

題目 Expression of NLRP3 in subcutaneous adipose tissue is associated with coronary atherosclerosis  
(皮下脂肪組織における NLRP3 発現は冠動脈アテローム性動脈硬化症と関連する)

著者 Sachiko Bando, Daiju Fukuda, Takeshi Soeki, Sachiko Nishimoto  
Etsuko Uematsu, Tomomi Matsuura, Takayuki Ise, Takeshi Tobiume, Koji Yamaguchi, Shusuke Yagi, Takashi Iwase, Hirotsugu Yamada, Tetsuzo Wakatsuki, Michio Shimabukuro, Masataka Sata  
平成 27 年 10 月 16 日発行 Atherosclerosis 誌 第 242 巻第 2 号  
407 ページから 414 ページに発表済

内容要旨

【目的】

動脈硬化症は、血管の慢性炎症で生じることが明らかにされており、脳血管障害や心臓発作を引き起こす原因となる。生活習慣病により動脈硬化は進行するが、その慢性炎症を促進する分子メカニズムは完全には解明されていない。近年、Nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3 (NLRP3) インフラマソーム、すなわち NLRP3、ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing caspase recruitment domain)、pro-caspase-1 といった蛋白の複合体が、caspase-1 を活性化し、炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  および IL-18 を産生する非感染プロセスを経て炎症を引き起こすことが報告された。生活習慣関連疾患の患者で高値である脂肪酸、セラミド、コレステロールクリスタルなどは、動脈硬化巣や脂肪組織において NLRP3 インフラマソームを活性化する。しかし、脂肪組織における NLRP3 インフラマソーム活性化が動脈硬化の進展に果たす役割は未だ不明である。我々は、生活習慣病によって脂肪組織の NLRP3 インフラマソームは活性化され、動脈硬化の進展につながる血管系における慢性炎症を促進する、と仮説を立てた。

【方法と結果】

徳島大学病院で、心臓デバイス植込み手術、及び冠動脈造影を受けた 72 人の患

## 様式 (8)

者を対象とした。デバイス手術時に皮下脂肪組織と血液サンプルを採取した。皮下脂肪組織における NLRP3 インフラマソームの関連因子 (NLRP3、IL-1 $\beta$  および IL-18) の発現を定量的 RT-PCR によって評価した。皮下脂肪組織における NLRP3 の発現は、関連因子である IL-1 $\beta$  や IL-18 と正の相関関係 (IL-1 $\beta$  : R=0.64 P<0.001、IL-18 : R=0.91 P<0.001) を示した。生活習慣病のある患者では NLRP3 の発現は有意差をもって高値であった (肥満・脂質異常症 : それぞれ P<0.05、糖尿病・高尿酸血症 : それぞれ p<0.01)。脂肪組織をマクロファージ、非マクロファージ、脂肪細胞に分画すると、NLRP3 の発現はマクロファージが大部分を占めていた。蛍光免疫組織染色における、NLRP3 陽性細胞の割合は、CD206 陽性マクロファージ (M2 マクロファージ) より CD11c 陽性マクロファージ (M1 マクロファージ) で高値を示した。多変量解析では、body mass index (BMI) と血清尿酸値が、皮下脂肪組織における NLRP3 発現の独立した予後予測因子であった。皮下脂肪組織での NLRP3 の発現は、血清アディポネクチン濃度と負の相関 (R = -0.23、P <0.05) を示した。皮下脂肪組織での NLRP3 の発現は、冠動脈疾患を有する患者はで冠動脈疾患のない患者に比べ有意差をもって高値であり (P <0.01)、冠動脈硬化の重症度 (Gensini スコア R = 0.47、P <0.0001、SYNTAX スコア R = 0.55、P <0.0001) と有意な正の相関を示した。重回帰分析では、皮下脂肪組織での NLRP3 の発現は冠動脈アテローム性動脈硬化症の重症度の独立した予測因子であった。

### 【結論】

皮下脂肪組織における NLRP3 の発現は、生活習慣病の影響を受けており、冠動脈における動脈硬化症の重症度と関連した。皮下脂肪における NLRP3 インフラマソームは、動脈硬化の進展に関与している可能性を示した。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1266 号	氏名	坂東左知子
審査委員	主査 赤池 雅史 副査 北川 哲也 副査 親泊 政一		

題目 Expression of NLRP3 in subcutaneous adipose tissue is associated with coronary atherosclerosis

(皮下脂肪組織におけるNLRP3発現は冠動脈アテローム性動脈硬化症と関連する)

著者 Sachiko Bando, Daiju Fukuda, Takeshi Soeki, Sachiko Nishimoto Etsuko Uematsu, Tomomi Matsuura, Takayuki Ise, Takeshi Tobiume, Koji Yamaguchi, Shusuke Yagi, Takashi Iwase, Hirotsugu Yamada, Tetsuzo Wakatsuki, Michio Shimabukuro, Masataka Sata

平成 27 年 10 月 16 日発行 Atherosclerosis 誌  
 第 242 巻第 2 号 407 ページから 414 ページに発表済  
 (主任教授 佐田政隆)

要旨 動脈硬化は血管の慢性炎症で生じることが知られているが、生活習慣病により慢性炎症が促進される分子機序は完全には解明されていない。近年、Nucleotide-binding domain、leucine-rich-containing family、pyrin domain-containing-3 (NLRP3) インフラマソームが caspase-1 を活性化し、IL-1 $\beta$  および IL-18 を産生し、炎症を惹起することが報告された。脂肪酸、セラミド、コレステロール結晶などが、NLRP3 インフラマソームを活性化することが知られているが、脂肪組織における NLRP3 インフラマソーム活性化が動脈硬化の進展に果たす役割は不明であった。

申請者らは、徳島大学病院で心臓デバイス植込み手術ならびに

冠動脈造影を受けた72人の患者を対象とし、手術時に皮下脂肪組織と血液を採取し、脂肪組織におけるNLRP3インフラマソーム発現と冠動脈硬化との関連を検討した。得られた結果は以下のとおりである。

- (1) NLRP3の発現は、生活習慣病をもつ患者において有意に高値であり、IL-1 $\beta$ やIL-18と正の相関関係(IL-1 $\beta$ ; R=0.64,  $p < 0.001$ , IL-18; R=0.91,  $p < 0.001$ )を示した。
- (2) 脂肪組織内NLRP3の発現は、大部分がマクロファージによっていた。NLRP3陽性細胞の割合は、CD206陽性M2マクロファージよりCD11c陽性M1マクロファージで高値を示した。
- (3) NLRP3の発現は、冠動脈疾患を有する患者において、冠動脈疾患のない患者に比べて有意に高値であり( $p < 0.01$ )、冠動脈疾患の重症度の指標であるGensiniスコア(R=0.47,  $p < 0.0001$ )やSYNTAXスコア(R=0.55,  $p < 0.0001$ )と有意な正の相関を示した。また、重回帰分析で、皮下脂肪組織でのNLRP3の発現は、冠動脈疾患の重症度の独立した予測因子であった。

以上の結果から、皮下脂肪組織におけるNLRP3の発現は、生活習慣病の影響を受けており、冠動脈疾患の重症度と相関することが明らかになった。本研究は、皮下脂肪におけるNLRP3インフラマソームの活性化が冠動脈アテローム性動脈硬化の進展に関与している可能性を示し、動脈硬化のメカニズムの解明に寄与するものであり、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判断した。