



Dasatinib suppresses atherosclerotic lesions by suppressing cholesterol uptake in a mouse model of hypercholesterolemia

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-10-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高羽, 理光 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004190

論文審査の結果の要旨

慢性骨髄性白血病では、染色体転座によりその遺伝子産物である BCR/ABL1 チロシンキナーゼが恒常的に活性化している。その特異的阻害剤 (Tyrosine kinase inhibitor, TKI) の登場により、原病の予後は劇的に改善されたことから、合併症や併存疾患の治療が課題となってきた。これまでに TKI の長期投与と心血管イベント発症との関連が報告されているが、第二世代 TKI であるダサチニブとの関連は報告されていない。本研究ではダサチニブと動脈硬化との関連を検討した。

本学動物実験委員会の承認を得た後、高脂血症モデル (*LDLr^{-/-}/Apobec1^{-/-}*) マウスに、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、溶媒のみを 8 週齢から 24 週齢まで投与した後、採取した血液にて脂質プロファイルを、摘出した心臓～大動脈で動脈硬化病変を検討した。また骨髄由来マクロファージを各薬剤で処理し酸化低密度リポタンパク質 (LDL) の取り込みを比較した。さらに薬剤投与後マウスの肝臓の RNA シーケンス解析をもとに、腹腔マクロファージで発現解析を行った。

本モデルマウスでは 24 週齢で大動脈起始部と大動脈全体に動脈硬化病変を呈する。病理組織解析にて、ダサチニブ投与群のみ動脈硬化病変を有意に減少させた。また骨髄由来マクロファージへの酸化 LDL 取り込みは、同薬剤曝露群のみで低下した。RNA シーケンス解析では、ダサチニブにより *Sort1* の発現低下を認めた。*Sort1* のコードする Sortilin の肝臓での発現はダサチニブ投与群でのみ低下し、同群での血中コレステロール値の上昇への関与が示唆された。一方、腹腔マクロファージではダサチニブによる *Sort1* の発現低下は認めず、スカベンジャー受容体 *cd36* の発現低下を認め、酸化 LDL の取り込み抑制への関与が考えられた。

ダサチニブに特徴的な血管病変との関連として、高脂血症モデルマウスにおいて同薬剤が動脈硬化病変を低減させることを初めて明らかにしたこと、同薬剤はマクロファージの *Cd36* の発現抑制を介した酸化 LDL の取り込み抑制により病態形成に関与する可能性を示唆したことを審査委員会では高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 鈴木 優子

副査 乾 直輝

副査 岩下 寿秀