

審査の結果の要旨

PERREY St éphane

本研究はマクロファージにおける β 型超低比重リポ蛋白 (β -VLDL)の取り込みによる泡沫細胞の形成におけるメカニズムを明らかにするため、LDL-R 欠損あるいは apoE 欠損マウス由来の β -VLDL の存在下で、野生型、LDL-R 欠損および apoE 欠損マウスの腹腔マクロファージ(MPM)の培養を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. LDL-R 欠損マウス由来の β -VLDL は野生型や apoE 欠損マウスの腹腔マクロファージに取り込まれて、コレステロールエステル(CE)の生成を促進した。しかし、LDL-R 欠損マウスの腹腔マクロファージでは認められなかった。このことは、 β -VLDL の取り込みにおける LDL-R を介した経路の重要性を示した。
2. apoE 欠損マウス由来の β -VLDL はマクロファージにおける LDL-R あるいは apoE の発現とは関係なく、わずかに CE を生じた。
3. LDL-R 欠損マウス由来の β -VLDL 存在下での 4 時間培養後では、apoE 欠損マクロファージの CE の生成量は野生型マクロファージに比べ増加していた。マクロファージ apoE の発現は、主にコレステロールプール由来のリポ蛋白分布を抑制することにより、コレステロールのエステル化を抑制しているようである。
4. LDL-R 欠損マウス由来の β -VLDL 存在下での 24 時間培養後では、野生型マクロファージの CE の生成は apoE 欠損マクロファージと同等量認められた。

このことは、マクロファージ apoE の発現は、リポ蛋白取り込みによる細胞の泡沫化を促進しない事を示唆する。

以上、本論文はマクロファージにおける β -VLDL の取り込みや、続いておこる泡沫細胞化の LDL-R 発現依存性を明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、マウスのマクロファージにおける LDL-R の役割の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。