

審査の結果の要旨

論文提出者氏名 高部 稚子

動脈硬化は血管に脂質や細胞成分等が蓄積し血流を妨げる現象であり、脳卒中や心筋梗塞などの深刻な疾病を引き起こす。動脈硬化巢の脂質成分は主に酸化変性を受けた血中の低比重リポタンパク(low density lipoprotein; LDL) だと言われており、そのため酸化を防ぐ働きを有する『抗酸化能を有する抗動脈硬化薬』が開発されてきた。なかでもフェノール系抗酸化剤は、ラジカルに水素を供給して自らが安定なラジカルとなることで、連鎖的酸化反応を停止させ傷害の増幅を押さえることが知られている。しかし近年、抗酸化剤が単にラジカルを捕捉する化学的反応にとどまらず、肝臓の異物代謝機構で働く遺伝子の発現を誘導する働きを有することや、動物種によって薬剤の効果が著しく異なることが報告されるなど、単なる抗酸化作用だけでは説明できない別の作用があることが示唆されるようになってきた。

本論文では、抗酸化剤がヒト血管内皮培養細胞の遺伝子発現系に与える影響について、DNAチップを用いて網羅的解析を行い、これらの抗酸化剤がプロテアソームの特定のサブユニット遺伝子発現を抑制することを明らかにし、抗酸化剤の遺伝子レベルでの作用機序を新規に示した。

本論文では、2種のフェノール基を有する抗酸化作用を持つ抗動脈硬化薬；プロブコールおよび 2,3-Dihydro-5-hydroxy-2,2-dipentyl-4,6-di-*tert*-butylbenzofuran (BO-653) による、ヒト血管内皮培養細胞に与える影響について検討した。

第二章では DNA チップを用い、6800 個の遺伝子の網羅的解析を行った結果、これらの薬剤が体内の不要なタンパク質を分解する働きを持つプロテアソームの α -サブユニット；PSMA2, PSMA3, PSMA4 の遺伝子発現を抑制することを示した。第三章でノーザンブロットおよびウエスタンブロットにより、5 つあるプロテアソームサブユニットのうち、遺伝子レベル・タンパクレベル共発現抑制を受けるのは α -サブユニットのみであることを示した。第四章では、一部のサブユニットの発現レベルが抑制されることで、プロテアソーム全体の機能が抑制されることを明らかにし、さらに第五章では、異なる構造・性質を持つ化合物との比較により、プロテアソーム遺伝子制御における化合物構造の影響についての知見を得た。

プロテアソームは真核生物の ATP 依存性プロテアーゼであり、主としてユビキチン化されたタンパク質をエネルギー依存的に分解する働きを有している。対象となるタンパクの1つとして、動脈硬化の原因と考えられる接着因子発現に関与する転写因子; NF- κ B を不活化している I- κ B α が挙げられる。I- κ B α の分解が起こると、NF- κ B が活性化して核内移行を経て DNA に結合し、vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selectin 等の様々な接着因子の発現を促すことが知られている。従って NF- κ B の活性化を抑えることは抗動脈硬化の観点から重要であると考えられる。

プロテアソーム α -type サブユニット遺伝子制御における化合物構造の影響について、置換基の異なる抗酸化剤や誘導体を用いて検討したところ、“フェノール構造を有しており、しかも OH 基に対しオルト位に少なくとも1つ tert-ブチル基が存在すること”が、特定のプロテアソームサブユニットの遺伝子レベルでの発現抑制を引き起こす化合物構造の特徴であることが推察された。

本研究は、プロテアソームサブユニットが抗酸化剤によって遺伝子レベル・タンパクレベルで抑制されることを証明した初めての研究であり、今後の動脈硬化の予防、治療のための新薬開発にとって意義のあるものである。

本審査委員一同は、本論文がきわめて独創的なものであり、今後の動脈硬化の予防、治療のための新薬開発にとって意義があることを認めた。さらに提出者の経歴・実績についても検討を行い、学位を取得するのに充分妥当であると判断した。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。