

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏 名 田 村 嘉 章

スカベンジャー受容体は、動脈硬化性病変進展時の泡沫マクロファージの形成をはじめとして、さまざまな生理機能において働く重要な分子である。本研究では、血管内皮細胞に発現する新規スカベンジャー受容体(SREC; Scavenger Receptor Expressed by Endothelial Cells)について、その発現の誘導の特徴について詳細に検討し、さらにその機能を探るために発生工学的手法を用いてノックアウトマウスを作成、これを用いた実験を行っており、以下の結果を得た。

1. 申請者はまず、SREC が腹腔マクロファージ(Mouse Peritoneal Macrophage; MPM)にも発現していること、またリポポリサッカライド(LPS)が SREC の発現を誘導することを示し、その誘導の特徴について詳細に検討した。これは、SREC が炎症刺激に応答している可能性を示す初めての報告である。また、LPS による SREC の誘導が、内皮細胞には見られず MPM に特異的に認められることなど、LOX-1 (lectin-like Ox-LDL receptor-1)など他のスカベンジャー受容体とは異なった発現調節を受けている点は注目される。
2. 次に申請者は、SREC のノックアウトマウスを作成した。これはこの分子がクローニングされて後、最初の報告であり、特筆すべきことである。申請者は、ターゲティングベクターの構築からマウスの作成までを自らの手で行っており、一連の発生工学の手法を習得している。
3. 申請者はこのノックアウトマウスをもちいて、このマウスでは肝臓におけ

る *granuloma* 形成が障害されるという形質を見い出している。この事実は、前の LPS による誘導とあわせ、この分子が生体内において免疫反応に関与していることを強く示唆するものである。

4. 最後に、申請者は、SREC ノックアウトマウスにおけるアセチル LDL の代謝の特徴を、*in vitro* 及び *in vivo* にて詳細に検討した。アセチル LDL はもともと SREC のリガンドとして発現クローニングに用いられた分子である。しかし、過剰発現系では SREC はアセチル LDL をとりこむが、ノックアウトマウスではアセチル LDL 処理は障害されないということが示されている。アセチル LDL への関与は僅少、というデータであるが、過去クラス A タイプ I/II スカベンジャー受容体(MSR-A)のほかアセチル LDL のレセプターについてそれぞれの寄与はほとんど評価されておらず、意義深いと考えられる。

以上、申請者は、SREC の発現誘導について検討し、さらにそのノックアウトマウスを作成し、その表現型を解析した。LPS による MP での発現誘導、ノックアウトでの *granuloma* 形成不全は、この分子の炎症反応への関与を示し、その生理的機能の解明への手がかりを与えた意義は大きい。

よって、学位の授与に値するものと思われる。