

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 千葉 優子

本研究は高血圧、糖尿病などの生活習慣病における臓器障害や動脈硬化形成に重要な役割を果たしている酸化 LDL の血管内皮における受容体、レクチン様酸化 LDL 受容体、LOX-1 の発現に対する Peroxisome proliferator-activated receptor、PPAR リガンドの作用を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 培養ウシ血管内皮細胞(BAEC)における PPAR α 及び PPAR γ の発現について、Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)法及び PCR 産物のシーケンスを施行した。その結果、BAEC において PPAR α 及び PPAR γ は共に定常状態で発現していることが確認された。
2. BAEC に腫瘍壊死因子- α (TNF- α) を投与し、LOX-1 mRNA の発現が濃度依存性に亢進することを Northern blot により確認した。TNF- α 誘導による LOX-1 mRNA の発現亢進は、PPAR γ リガンドの併用投与によって濃度依存性に抑制された。これに対し、PPAR α リガンドを投与しても明らかな抑制作用を示さなかった。さらに LOX-1 抗体を用いた免疫染色においても、TNF- α により LOX-1 の蛋白レベルの発現が亢進し、PPAR γ リガンドの併用投与がこれを抑制したが、PPAR α リガンドの併用投与では有意の影響を与えなかった。PPAR γ リガンドの血管や重要臓器に対する保護作用の機序として LOX-1 発現の抑制が重要である可能性が示唆された。
3. 8 週齢、オス C57BL/6J マウスに対して腎における LOX-1 遺伝子発現の変化を検討し

た。TNF- α 非投与の C57BL/6J マウスにおいては腎 LOX-1 mRNA、蛋白の発現は共にごくわずかであったが、TNF- α 腹腔内投与により明らかな発現の亢進を認めた。しかし、*in vitro* の成績と同様に、PPAR γ リガンド前投与によってこの LOX-1 発現は抑制された。以上より、PPAR γ リガンドは、炎症性刺激に対する LOX-1 の発現亢進に対して、*in vitro*のみならず *in vivo* においても抑制的に作用することが認められた。

以上、本論文は、PPAR γ において示唆されている臓器傷害保護作用のメカニズムの一つとして、動脈硬化形成に促進的に働く LOX-1 の発現抑制が何らかの役割を果たしている可能性を示唆した。動脈硬化をはじめとする臓器障害に対する、PPAR γ リガンドのチアゾリジン系薬剤の抑制作用の証明は、今後の臨床治療における新たな展望に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。