

[別紙 2]

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 岡 崎 啓 明

動脈硬化病変の形成において、コレステロールエステル (CE) を蓄積した泡沫化マクロファージは重要な役割を果していることが知られている。泡沫化マクロファージには CE を分解する中性コレステロールエステル分解酵素 (NCEH) が存在しており、この NCEH の活性亢進はマクロファージ泡沫化の抑制を介して、動脈硬化病変の改善をもたらす可能性が期待される。しかし、現在のところ NCEH のマクロファージ泡沫化における役割は明らかではない。

本研究は、マクロファージ泡沫化における NCEH の役割を明らかにするため、NCEH の責任分子の一つとして知られているホルモン感受性リパーゼ (HSL) を組み換えアデノウィルスを用いて泡沫化マクロファージのモデル細胞である THP-1 細胞に感染させ、HSL 過剰発現による NCEH 活性亢進がマクロファージ泡沫化に及ぼす影響について検討することにより、マクロファージ泡沫化における NCEH の役割の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. HSL の過剰発現により、泡沫化マクロファージにおける NCEH 活性は亢進した。その結果、泡沫化マクロファージに蓄積した細胞内 CE はほぼ完全に除去された。HSL 過剰発現細胞では、CE の合成酵素である ACAT の活性には変化を認めなかったことから、NCEH 活性亢進の結果 CE 分解が促進され、細胞内 CE が除去されたことが示された。すなわち、HSL 過剰発現による NCEH 活性の亢進はマクロファージの脱泡沫化をもたらすことが初めて明らかとなった。これは、HSL 過剰発現がマクロファージ泡沫化抑制の治療手段となりうることを示唆する重要な知見である。

2. CE 分解は遊離コレステロール (FC) の生成を伴う反応であるが、HSL 過剰

発現細胞において細胞内 FC 濃度は上昇しておらず、CE の分解に伴い生成された FC が細胞外に効果的に放出されている可能性が考えられた。そこで、細胞内から細胞外への FC 流出を測定したところ、HSL 過剰発現細胞では、FC 流出が増加していることが判明した。即ち、NCEH 活性亢進は、CE 分解を促進させるだけでなく、同時に分解産物である FC の細胞内から細胞外への流出を増加させることにより、効果的に細胞内 CE を分解・除去していることが示された。そのメカニズムの一端として、FC 流出を制御する分子として重要とされている ABCA1 の遺伝子発現が HSL 過剰発現細胞において増加していることも示された。以上の結果は、脂肪分解とコレステロールの細胞内動態の関係に新たな知見を加えるものであった。

3. HSL 過剰発現により細胞内の CE が除去されるその他の可能性として、細胞外から細胞内へのコレステロールの取り込みが阻害されている可能性も考えられる。マクロファージは、変性リポ蛋白をスカベンジャー受容体を介して取り込むことにより CE を蓄積することが知られている。そこで次に、HSL 過剰発現が細胞への変性リポ蛋白の取り込み能に及ぼす影響を検討した。その結果、HSL 過剰発現によって、変性リポ蛋白の取り込み能も低下していることが示された。そのメカニズムの一端として、HSL 過剰発現細胞では、SR-A や CD36 などのスカベンジャー受容体の遺伝子発現が低下していることが示された。すなわち、HSL 過剰発現は、CE の水解を亢進するのみならず、それに伴う FC 流出の増加と、変性リポ蛋白の取り込み低下をもたらすことが分かり、NCEH のマクロファージ泡沫化の制御段階としての重要性がさらに明らかとなった。

以上、本論文は、HSL 過剰発現が泡沫化マクロファージに及ぼす影響の検討により、NCEH 活性亢進は泡沫化マクロファージに蓄積した CE の完全な除去をもたらすことをそのメカニズムと共に示し、NCEH がマクロファージの泡沫化制御に重要な役割を果たしていることを明らかにした。動脈硬化病変の治療は今なお困難であり、新たな治療法の開発が望まれるところである。本研究は、NCEH の活性亢進が泡沫化制御の手段となりうることを初めて示したものであり、今後の動脈硬化の研究および治療手段の開発に、重要な貢献をなすと考えられる。

以上より、本論文は学位の授与に値するものと認められる。