

審査の結果の要旨

氏名 網谷 英介

本研究はヒトの動脈硬化発症において重要な役割を果たしていると考えられるアンギオテンシン II とコレステロールについて、ヒト大動脈血管内皮細胞における相互作用の検討を行い、Lipid Rafts の概念を用いて説明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. eNOS の活性型である phosphorylation や dimerization はアンギオテンシン II やコレステロールの単独刺激ではそれほど変化をみないが、二つが同時に存在すると共調的にはたらき、eNOS の活性が著しく低下をみる。
2. アンギオテンシン II とコレステロールが相互に作用した際の eNOS の低下は、密度勾配法によって示される eNOS の局在の変化と関係しており、lipid raft の分画の中でも最も軽い層に eNOS は移行する。
3. コレステロールを負荷した際、内皮細胞には oil red O にて描出される lipid-rich vesicle が形成された。これは電子顕微鏡にて観察される multivesicular body と同様のものであることが示された。
4. アンギオテンシン II とコレステロールが相互に作用した際、eNOS やコレステロールは核の周囲に顆粒状の形態を呈して集積する。この顆粒状の集積は late endosome のマーカーである lysosome associated membrane protein-1 (LAMP-1) と非常に良く共在する。
5. アンギオテンシン II とコレステロールの刺激後に eNOS と同様の挙動を示す蛋白を検討したところ、Caveolin-2、Rac、phospho Caveolin-1、phospho Src など認められた。これらは lipid raft の internalization と深く関係する因子であり、よってアンギオテンシン II とコレステロールの相互作用による eNOS の機能低下には lipid raft の internalization が関与していることが示唆される。

以上、本論文はヒト大動脈血管内皮細胞において、動脈硬化の促進因子として知られているアンギオテンシン II とコレステロールが相乗的に作用し、内皮機能の重要な key factor である eNOS の活性を著しく低下させ、その反応が lipid raft に関係することを明らかにした。動脈硬化の最も初期の段階においては内皮機能の障害が重要な原因として考えられているが、今回の研究はその初期の変化と同様の現象を捉えている可能性があり、今後の動脈硬化学において重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考える。