

粥状動脈硬化発生の分子機構の解明

(13307034)

平成13年度～平成14年度科学研究費補助金（基盤研究 A2）



平成15年3月

研究代表者
京都大学医学研究科
北 徹

研究組織

研究代表者 : 北 徹 (京都大学医学研究科 教授)
 研究分担者 : 横出正之 (京都大学医学研究科 教授)
 研究分担者 : 久米典昭 (京都大学医学研究科 講師)
 研究分担者 : 荒井秀典 (京都大学医学研究科 助手)
 研究分担者 : 堀内久徳 (京都大学医学研究科 助手)
 研究分担者 : 田中 誠 (京都大学医学研究科 助手)

交付決定額 (配分額) (金額単位: 千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 13 年度	23,200	6,960	30,160
平成 14 年度	17,800	5,340	23,140
平成 年度			
平成 年度			
平成 年度			
総計	41,000	12,300	53,300

研究発表

・学会発表(2001)

第 5 回 Annaberg Conferance (EMBO Workshop, Protein sorting and processing in the secretory pathway)

2001. 1. 9-14 Goldegg (オーストリア)

Small GTPase Rab4 regulates Ca²⁺-induced α -granule secretion in platelets

Hisanori Horiuchi, Ryutaro Shirakawa, Akira Yoshioka, Hiroaki Nishioka, Arata Tabuchi, and Toru Kita

Keystone Symposium

2001.3.11-16 Granlibakken Resort

Distinct signaling pathways for MCP-1-dependent integrin activation and chemotaxis

Hidenori Arai, Noboru Ashida, Masahide Yamasaki, and Toru Kita.

第 65 回日本循環器学会学術集会

2001.3.25-27 京都

Distinct signaling pathways for MCP-1-dependent integrin activation and chemotaxis

Noboru Ashida, Hidenori Arai, and Toru Kita.

第 65 回日本循環器学会学術集会

2001.3.25-27 京都

Featured Research Session 22

Expression of SR-PSOX, a novel cell-surface receptor for atherogenic oxidized low density lipoprotein, is upregulated in human atherosclerotic lesions

Manabu Minami, Noriaki Kume, Takeshi Shimaoka, Hiroharu Kataoka, Kazutaka Hayashida, Shin Yonehara, Toru Kita

第 65 回日本循環器学会学術集会

2001.3.25-27 京都

Poster Session

Hypoxia markedly induces the expression of LOX-1, a novel cell-surface receptor for oxidized LDL in vascular endothelial cells

Manabu Minami, Noriaki Kume, Hiroharu Kataoka, Kazutaka Hayashida, Toru Kita

第 65 回日本循環器学会学術集会

2001.3.25-27 京都

Poster Session

Lectin-like oxidized Ox-LDL receptor-1 (LOX-1) mediates Bax/Bcl-2 modulation and apoptosis induced by Ox-LDL in vascular smooth muscle cells

Hiroharu Kataoka, Noriaki Kume, Manabu Minami, Kazutaka Hayashida, Toru Kita

第 65 回日本循環器学会学術集会

2001.3.25-27 京都

ポスターセッション

Peroxisome proliferator-activated receptors α ligands induce LOX-1 expression in cultured vascular endothelial cells

林田和隆、久米典昭、南 学、北 徹

第 10 回心臓血管薬物療法国際会議(ISCP)

2001.3.27-30 京都

“Oxidized LDL and atherosclerosis”

シンポジスト 北 徹

The Sixth Saratoga International Conference on Atherosclerosis

2001.4.3-6 東京

POSTER SESSION □ “VASCULAR BIOLOGY”

Blockade of PDGF Receptor β Pathway Results in Apoptosis of Vascular Endothelial Cells and Disrupts Glomerular Capillary Formation in Mice

Hideto Sano, Masayuki Yokode, Nobuyuki Takakura, Genzou Takemura, Toshio Doi, Hiroshi Kataoka, Tetsuo Sudo, Satomi Nishikawa, Shin-ichi

Nishikawa and Toru Kita

The Sixth Saratoga International Conference on Atherosclerosis

2001.4.3-6 東京

POSTER SESSION □ "LIPID METABOLISM AND INFLAMMATION"

Peroxisome Proliferator-Activated Receptors α Ligands Induce LOX-1 Expression in Cultured Vascular Endothelial Cells

Kazutaka Hayashida, Noriaki Kume, Hiroharu Kataoka, Manabu Minami, Masafumi Morimoto, Akira Ishii and Toru Kita

The Sixth Saratoga International Conference on Atherosclerosis

2001.4.3-6 東京

POSTER SESSION □ "LIPID METABOLISM AND INFLAMMATION"

Expression of SR-PSOX, A Novel Cell-surface Receptor for Atherogenic Oxidized LDL, is Upregulated in Human Atherosclerotic Lesions

Manabu Minami, Noriaki Kume, Takeshi Shimaoka, Hiroharu Kataoka, Kazutaka Hayashida, Shin Yonehara and Toru Kita

The Sixth Saratoga International Conference on Atherosclerosis

2001.4.3-6 東京

POSTER SESSION □ "LIPID METABOLISM AND INFLAMMATION"

Distinct Signaling Pathways for MCP-1 dependent Integrin Activation and Chemotaxis

Noboru Ashida, Hidenori Arai, Masahide Yamasaki and Toru Kita

The Sixth Saratoga International Conference on Atherosclerosis

2001.4.3-6 東京

POSTER SESSION □ "CORONARY ARTERY DISEASE AND ITS THERAPY"

Molecular Dissection of Secretions of α - and Dense-core Granules in Platelets

Akira Yoshioka, Hisanori Horiuchi, Ryutaro Shirakawa, Hiroaki Nishioka, Arata Tabuchi and Toru Kita

The Korean Society of Circulation The 45th Annual Spring Conference 2001
2001.4.19-20 Cheju Island Korea

Symposium "Recent Progress in Atherosclerosis Research"

Pathogenesis of Atherosclerosis : Contribution of LOX-1 and SR-PSOX to
Atherosclerosis

Toru Kita

Keystone Symposia

2001.4.24-29 Keystone Resort • Keystone, Colorado U.S.A.

"Endothelial Cell Biology in Atherosclerosis/Nuclear Receptors/Macrophage
Biology and Atherogenesis/Scavenger Receptors"

Peroxisome Proliferator-Activated Receptors f Ligands Induce LOX-1
Expression in Cultured Vascular Endothelial Cells

Kazutaka Hayashida, Noriaki Kume, Hiroharu Kataoka, Manabu Minami,
Masafumi Morimoto, Akira Ishii, Toru Kita.

第 33 回日本動脈硬化学会総会

2001.6.7-8 東京

第 2 回日本動脈硬化学会賞受賞講演

粥状動脈硬化分子機構の研究

北 徹

第 33 回日本動脈硬化学会総会

2001.6.7-8 東京

第 7 セッション 血小板

活性化に伴う血小板顆粒放出メカニズムの分子的解明

吉岡 亮、堀内久徳、白川龍太郎、西岡弘晶、田淵 新、北 徹

第 33 回日本動脈硬化学会総会

2001.6.7-8 東京

第 12 セッション スカベンジャー

新規酸化 LDL 受容体 SR-PSOX のヒト動脈硬化病変における発現

南 学、久米典昭、島岡 猛、片岡大治、林田和隆、米原 伸、北 徹

第 33 回日本動脈硬化学会総会

2001.6.7-8 東京

第 16 セッション 血管再生、内皮細胞 1

MCP-1 によるインテグリン活性化及びケモタキシスにおけるシグナル伝達機構

芦田 昇、荒井秀典、山崎雅秀、北 徹

第 33 回日本動脈硬化学会総会

2001.6.7-8 東京

第 16 セッション 血管再生、内皮細胞 2

生体における PDGF β 受容体のシグナル遮断による血管内皮細胞のアポトーシス誘導

佐野秀人、横出正之、高倉伸幸、土井俊夫、竹村元三、片岡 宏、村山敏典、須藤哲央、西川伸一、北 徹

第 43 回日本老年医学会学術集会

2001.6.13-15 大阪

PPAR α ligand は培養血管内皮細胞における Lectin-like oxidized LDL receptor-1(LOX-1)の発現を増加させる。

林田和隆、久米典昭、南 学、北 徹

第 43 回日本老年医学会学術集会

2001.6.13-15 大阪

合同ポスター4

地域在住高齢者の ADL ならびに QOL と情緒との関連

和田泰三、松林公蔵、藤澤道子、北 徹

第 43 回日本老年医学会学術集会

2001.6.13-15 大阪

ポスター

透過型血小板を用いた血小板凝集メカニズムの解析

田淵 新、堀内久徳、西岡弘晶、吉岡 亮、北 徹

第 43 回日本老年医学会学術集会

2001.6.13-15 大阪

ポスター

高齢者の透析導入を検討する上で QOL をどう考えるか

柳田素子、武地 一、荒井秀典、柴田昌典、西山和子、谷口信吉、宇佐美一政、原晃、松林公蔵、北 徹

第 6 回 Vascular Medicine 学会

2001.6.29-30 東京

マウス血管傷害モデルを用いた血管再構築過程関与細胞群の解析

許 揚 佐野秀人 片岡 宏 村山敏典 諸葛 欣 横出正之 西川伸一 北 徹

第 6 回 Vascular Medicine 学会

2001.6.29-30 東京

脳動脈瘤における原因遺伝子機能解析の可能性 —マウスモデルの有用性—

森本将史 久米典昭 溝口 明 宮本 享 橋本信夫 北 徹

第 6 回 Vascular Medicine 学会

2001.6.29-30 東京

新たな増殖因子 Gas6 のシグナル伝達—腎炎の中心的メディエーターとしての STAT3

柳田素子 荒井秀典 北 徹

The 14th International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism

2001.9.9-13 New York, U.S.A.

Workshop "Lipoprotein Metabolism" Chair Toru Kita

"Oxidized LDL and Atherosclerosis"

Toru Kita

The 14th International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism

2001.9.9-13 New York, U.S.A.

THE J-LIT STUDY: THE RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA LIPID LEVELS AND RISK OF CORONARY HEART DISEASES IN JAPANESE ELDERLY HYPER-CHOLESTEROLEMIC PATIENTS WITHOUT CORONARY HEART DISEASE (Workshop)

Hisanori Horiuchi,* Toru Kita,* Hiroshi Mabuchi, Masunori Matsuzaki, Yuji Matsuzawa, Noriaki Nakaya, Shinichi Oikawa, Yasushi Saito, Jun Sasaki, Kazuaki Shimamoto, Hiroshige Itakura, and the J-LIT Study Group

International Society for Heart Research The 18th Annual Meeting of the Japanese Section

International Satellite Symposium on "Pathophysiology of Coronary Circulation"

2001.9.30-10.2 Akita, Japan

Symposium 2 "Vascular Biology"

"Oxidized Low Density Lipoprotein Receptors and Atherosclerotic Plaque Rupture"

Noriaki Kume, Toru Kita

第16回「大学と科学」公開シンポジウム

動脈硬化のしくみをさぐる - 血管病を治すのはもはや夢ではなくなった -

2001.10.31-11.1 東京

基調講演 動脈硬化のしくみをさぐる

北 徹

第16回「大学と科学」公開シンポジウム

動脈硬化のしくみをさぐる - 血管病を治すのはもはや夢ではなくなった -

2001.10.31-11.1 東京

コレステロールが高くなると何故動脈硬化が起こりやすくなるのか?

講演 久米典昭

座長 北 徹

第9回日本血管細胞生物学会

2001.11.5-6 福岡

Young Investigator Award 審査講演

血小板活性化メカニズムの分子的解明:形質膜透過型血小板を用いた凝集・顆粒放出の解析

吉岡 亮、堀内久徳、白川龍太郎、田淵 新、東 智仁、西岡弘晶、北 徹

第24回日本血栓止血学会

2001. 11. 21-22 京都

血小板顆粒放出メカニズムに関する細胞質因子

吉岡 亮、堀内久徳、北 徹

27th Annual Scientific Meeting of the Australian Atherosclerosis Society

2001.11.22-24 Fremantle, Western Australia

Scavenger receptor and atherosclerosis

Kita Toru

・学会発表(2002)

United Kingdom-Japan Platelet Conference

2002.2.7-8 Kyoto

OLAL COMMUNICATIONS (2) , Signaling (1)

Identification of protein kinase C as an essential, but not sufficient, cytosolic factor for Ca²⁺-induced and dense-core granule secretion in platelets

H. Horiuchi, A. Yoshioka, R. Shirakawa, H. Nishioka, A. Tabuchi, T. Higashi, H. Ozaki, A. Yamamoto, T. Kita

3rd Congress of the Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases

2002.02.17-20 Cebu, Philippines

PLENARY SESSION II

Oxidized Low Density Lipoprotein & Role in Vascular Biology

Toru Kita

第 39 回日本臨床分子医学会

2002.3.1 大阪

Translational Research Forum II 循環器・動脈硬化領域

モジュレーター、座長

北 徹

「セミンタクトシステムによる血小板凝集・顆粒放出メカニズムの分子的解明」

堀内 久徳、吉岡 亮、白川 龍太郎、田淵 新、東 智仁、西岡 弘晶、北 徹

THIRD WORLD CONGRESS ON VASCULAR FACTORS IN
ALZHEIMER'S DISEASE

2002.04.09 Kyoto, Japan

Symposium 4

CHOLESTEROL METABOLISM & DEMENTIA

Chairs Kita, T.

XIIth International Vascular Biology Meeting

12-16 May, 2002 Karuizawa, Japan

BLOCKADE OF PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR β
PATHWAY RESULTS IN APOPTOSIS OF VASCULAR ENDOTHELIAL
CELLS AND DISRUPTS GLOMERULAR CAPILLARY FORMATION IN
MICE

Hideto Sano, Masayuki Yokode, Nobuyuki Takakura, Genzou Takemura,
Toshio Doi, Xu Yang, Shin-ichi Nishikawa, Toru Kita

XIIth International Vascular Biology Meeting

12-16 May, 2002 Karuizawa, Japan

RXR/PPAR γ IS A POTENT INDUCER OF LECTIN-LIKE OXIDIZED LDL
RECEPTOR-1 (LOX1) EXPRESSION IN MACROPHAGES

Atsuko Inui, Noriaki Kume, Kazutaka Hayashida, Manabu Minami, Eri
Mukai, Yoko Toyohara, Toru, Kita

XIIth International Vascular Biology Meeting

12-16 May, 2002 Karuizawa, Japan

HELICOBACTER PYLORI AS A RISK FACTOR FOR CORONARY HEART
DISEASE IN JAPANESE POPULATION

Motoi Iiyama, Noriaki Kume, Kaori Shigemoto, Shigeru Kusaka, Fumiko
Kimura, Shinji Ono, Hidemitsu Sugimoto, Koharu Ko, Masahiro Mizuno,
Toru Kita

XIIth International Vascular Biology Meeting

12-16 May, 2002 Karuizawa, Japan

MOLECULAR ANALYSIS OF MECHANISM OF GRANULE SECRETION
AND AGGREGATION IN ACTIVATED PLATELETS BY A SEMI-INTACT
SYSTEM WITH

PERMEABILIZED PLATELETS

Hisanori Horiuchi, Akira Yoshioka, Ryutaro Shirakawa, Arata Tabuchi,
Tomohito Higashi, Hiroaki Nishioka, Toru Kita

XIIth International Vascular Biology Meeting

12-16 May, 2002 Karuizawa, Japan

FLOW-MEDIATED MECHANICAL STRESS INDUCES INTEGRIN
ACTIVATION OF THP-1 CELLS AND ATATIN ANHIBIT THE ACTIVATION:
IMPLICATION FOR NOVEL ASPECTS

OF ATHEROSCLEROSIS AT BIFURCATED AND CURVED REGIONS

Noboru Asida, Hidetnori Arai, Toru Kita

XIIth International Vascular Biology Meeting

12-16 May, 2002 Karuizawa, Japan

MICE WITH A MUTATED NF κ B BINCING ELEMENT IN THE VCAM-1
PROMOTER

Iiyama Motoi, Kaeko Iiyama, Tucker Collins, David S. Milstone, Vanessa
Davis, Noriaki Kume, Toru Kita, Mian Chen, Myron I. Cybulsky

XIIth International Vascular Biology Meeting

12-16 May, 2002 Karuizawa, Japan

LECTIN-LIKE OXIDAISED LOW-DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR-1

(LOX-1) SUPPORTS ADHESION OF MONONUCLEAR LEUKOCYTES
AND THP-1 UNDER STATIC AND FLOW CONDISION

Kazutaka Hayashida, Noriaki Kume, Manabu Minami, Atsuko
Hayashida-inui, Eri Murai, Toru Kita

XIIth International Vascular Biology Meeting

12-16 May, 2002 Karuizawa, Japan

Interaction Between Macrophage And Smooth Muscle Progenitor Cells In
Vascular Remodeling Lesions In Mice

Xu Yang, Yokode Masayuki, Hideto Sano, Hiroshi Kataoka, Murayama
Toshinori, Zhuge Xin, Kita Toru

73rd Congress of the European Atherosclerosis Society Salzburg,

2002.7.7-10 (Austria).

「Oxidized LDL Receptors and Atherosclerosis」

Toru Kita

Polish Society for Atherosclerosis Research

2002.10.24-27 (Poland)

「Oxidized LDL and Atherosclerosis」

Toru Kita

Japan-China Joint Symposium on Geriatrics Medicine

2002.11.3-5 China

「Oxidized LDL receptors and atherogenesis」

Toru Kita

・学会発表(2003)

COE 国際シンポジウム

“獲得性生体情報システムの構築と異常”

The International Symposium on Acquired Biological Information Systems:
Their Development and Abnormality

2003.1.27-28 京都

「Oxidized LDL and Atherosclerosis」

北 徹

学会誌等

1. Tabuchi A, Yoshioka A, Higashi T, Shirakawa R, Nishioka H, Kita T, Horiuchi H. (2003) Direct demonstration of involvement of protein kinase Calpha in the Ca²⁺-induced platelet aggregation. *J Biol Chem.* 2003 in press
2. Ashida N, Takechi H, Kita T, Arai H. (2003) Vortex-mediated mechanical stress induces integrin-dependent cell adhesion mediated by inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive Ca²⁺ release in THP-1 cells. *J Biol Chem.* 278 :9327-31.
3. Nagai K, Arai H, Yanagita M, Matsubara T, Kanamori H, Nakano T, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Doi T. (2003) Growth arrest-specific gene 6 is involved in glomerular hypertrophy in the early stage of diabetic nephropathy. *J Biol Chem.* 278:18229-34.
4. Yanagita M, Ishimoto Y, Arai H, Nagai K, Ito T, Nakao T, Salant DJ, Fukatsu A, Doi T, Kita T. (2002) Essential role of Gas6 for glomerular injury in nephrotoxic nephritis. *J. Clin. Invest.* 110: 239-246.
5. Sano H, Ueda Y, Takakura N, Takemura G, Doi T, Kataoka H, Murayama T, Yang X, Sudo T, Nishikawa S, Nishikawa S-I, Fujiwara H, Kita T, Yokode M. (2002) Blockade of platelet-derived growth factor receptor- β pathway induces apoptosis of vascular endothelial cells and disrupts glomerular capillary formation in neonatal mice. *Am. J. Pathol.* 161: 135-143.
6. Hayashida, K., Kume, N., Minami, M., Kita, T. (2002) Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) supports adhesion of mononuclear

leukocytes and a monocyte-like cell line THP-1 cells under static and flow conditions. *FEBS Lett.* 511: 133-138.

7. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Morimoto M, Hayashida K, Hashimoto N, Kita T. (2001) Oxidized low density lipoprotein (Ox-LDL) modulates Bax/Bcl-2 through lectin-like Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21: 955-960.

8. Sano H, Sudo T, Yokode M, Murayama T, Kataoka H, Takakura N, Nishikawa S, Nishikawa S, Kita T. (2001) Functional blockade of platelet-derived growth factor receptor- β but not of receptor- α prevents vascular smooth muscle cell accumulation in the fibrous cap lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 103: 2955-2960.

9. Yanagita, M., Arai H., Nakano, T., Ohashi, K., Mizuno, K., Fukatsu, A., Doi, T., and Kita T. (2001) Gas6 induces mesangial cell proliferation via latent transcription factor STAT3. *J Biol Chem*, 276: 42364-42369.

10. Minami, M., Kume N., Shimaoka, T., Kataoka, H., Hayashida, K., Akiyama, Y., Nagata, I., Ando, K., Nobuyoshi, M., Hanyuu, M., Kodama, M., Yonehara, S., Kita T. (2001) Expression of SR-PSOX, a novel cell-surface receptor for atherogenic oxidized low density lipoprotein, in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21: 1796-1800.

11. Shimaoka T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Sawamura T, Kita T, Yonehara S. (2001) Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) supports cell adhesion to fibronectin. *FEBS Lett.* 504:65-68.

12. Shimaoka T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Sawamura T, Kita T, Yonehara S. (2001) LOX-1 supports adhesion of Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J. Immunol.* 166: 5108-5114.

13. Yanagita M, Arai H, Ishii K, Nakano T, Ohashi K, Mizuno K,

Varnum B, Fukatsu A, Doi T, Kita T. (2001) Gas 6 regulates mesangial cell proliferation through Axl in experimental glomerulonephritis. *Am. J. Pathol.* 158: 1423-1432.

14. Nishioka H, Horiuchi H., Tabuchi A, Yoshioka A, Shirakawa R, Kita T. (2001) Small GTPase Rho regulates thrombin-induced platelet aggregation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 280: 970-975.

15. Yoshioka A, Shirakawa R, Nishioka H, Tabuchi A, Higashi T, Ozaki H, Yamamoto A, Kita T., Horiuchi H. (2001) Identification of protein kinase C α as an essential, but not sufficient, cytosolic factor for Ca^{2+} -induced α - and dense-core granule secretion in platelets. *J. Biol. Chem.* 276: 39379-39385, 2001.

16. Itoh M, Sasaki H, Furuse M, Ozaki H, Kita T., Tsukita S. (2001) Junctional adhesion molecule (JAM) binds to PAR-3: a possible mechanism for the recruitment of PAR-3 to tight junctions. *J. Cell. Biol.* 154: 491-497.

17. Morimoto M, Kume N., Miyamoto S, Ueno Y, Kataoka H, Minami M, Hayashida K, Hashimoto N, Kita T. (2001) Lysophosphatidylcholine induces early growth response factor-1 expression and activates the core promoter of PDGF-A chain in vascular endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21: 771-776.

18. Ashida N, Arai H., Yamasaki M, Kita T. (2001) Distinct signaling pathways for MCP-1-dependent integrin activation and chemotaxis. *J. Biol. Chem.* 276: 16555-16560.

19. Yamasaki M, Arai H., Ashida N, Ishii K, Kita T. (2001) Monocyte chemoattractant protein-1 causes differential proline-rich tyrosine kinase 2-mediated signaling in THP-1 cells. *Biochem. J.* 355: 751-756, 2001.

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

工業所有権の名称、発明者名、権利者名、工業所有権の種類、番号、出願年月日、取得年月日等
なし。

研究成果

粥状動脈硬化は、血中の単球が、血管壁に、遊走・分化してマクロファージとなり、酸化 LDL の形でコレステロールを貪食することにより形成され、また、その過程で多くの生物学的反応を伴う。そして、動脈硬化の最終段階では、内皮細胞の破綻に引き続く血小板活性化を引き金とする血栓形成により動脈が閉塞するに至る。本研究では、動脈硬化症発症の分子メカニズムの解明を研究した。我々は、これまでにマクロファージにおける複数の酸化 LDL 受容体の存在、酸化 LDL やその中に著増するリン脂質による細胞接着分子や細胞増殖因子遺伝子の発現誘導を明らかにしてきたが、本研究ではさらに以下を明らかにした。(1)酸化 LDL の血管壁への作用を仲介する受容体 LOX-1 および SR-PSOX を同定し、動脈硬化巣での発現を確認した。(2)LOX-1 が細胞遊送因子として働くことを明らかにした。(3)LOX-1 には可溶型が存在し、その血中濃度が心筋梗塞発症の余地因子となる可能性を見いだした。(4)血小板凝集および顆粒放出に PKC が、必須であることを直接証明した。(5)濃染顆粒放出に低分子量 GTP 結合タンパク質 Rab27 が必須であることを見いだした。(6)成長因子 Gas6 が糖尿病性、免疫複合体性の実験腎炎発症に重要な役割を果たしていることを明らかにした。(7)MCP-1 によるマクロファージ遊走と接着は異なる細胞内シグナルで制御されていることを明らかにした。(8)動脈硬化発症に関して、PDGFa 受容体と PDGFb 受容体の関与の差異を明らかにした。

このように、着実に成果を得ながら研究を進めているが、研究が進むにつれ、さらに大きな解決すべき課題も見えて聞いている。さらに本研究を大きく発展させ、血管生物学に貢献し、また、医療の向上にも貢献していきたいと考える次第である。

北 徹

Sakano T, Ohishi K, Mi