京都大学	博士（医学）	氏　名	小森　英寛
論文題目	Co-expression of CLA-1 and human PDZK1 in murine liver modulates HDL cholesterol metabolism（マウス肝での CLA-1 とヒト PDZK1 の共発現は HDL コレステロール代謝を制御する）		

（論文内容の要旨）

LDL コレステロールは酸化修飾されて血管壁のマクロファージにとりこまれ、動脈硬化の原因となることが明らかにされており、LDL コレステロール低下療法は冠動脈疾患の予防、治療に有効であることが証明されている。一方、低 HDL コレステロール血症は各種のメガトライアルから、単独で冠動脈疾患のリスクファクターであることが示され、HDL コレステロールを増やす意義が検討されている。LDL 代謝に比べ、HDL 代謝についてはまだ不明な点が多い。

末梢のコレステロールは HDL の主要タンパクである apoA-I により引き抜かれ、LCAT によりエステル化をうけて粒子内に内包され、成熟した HDL 粒子となって肝臓へと転送される。HDL 粒子は肝細胞膜上の SR-BI で粒子上の apoA-I を認識されて結合し、粒子内のエステル化コレステロールが肝臓にとりこまれ、最終的には胆汁酸として排泄される。この一連の HDL 逆転送系とよばれるコレステロール代謝が HDL の主要な抗動脈硬化作用と考えられている。特に、肝臓の HDL 受容体である SR-BI の発現を増強することがこの逆転送系を大きく促進し、動脈硬化の予防、治療に有効であることがマウスでは証明されている。しかし、SR-BI のヒトホモログである CLA-1 についてはいまだ十分な研究はされておらず、生体での働きを解明した報告はいまだない。また、2000 年に SR-BI を安定化するタンパク PDZK1 が発見され、PDZK1 が肝細胞膜上での SR-BI 安定化に不可欠であることが示された。マウスにおいて PDZK1 の過剰発現は SR-BI 発現に変化を示さなかったが、ヒト PDZK1 の発現による CLA-1 への作用はまだ明らかではない。

そこで本研究では CLA-1 マウスとヒト PDZK1 マウスを作成し、掛け合わせによるダブルトランスジェニックマウスで共発現させることにより、CLA-1 の生体での機能とヒト PDZK1 の CLA-1 発現に対する作用をみた。まず、CLA-1 BAC を導入したトランスジェニックマウスを作成した。CLA-1 は SR-BI と同様に肝臓、小腸と副腎・卵巣のステロイド産生臓器に多く発現していた。次にヒト PDZK1 トランスジェニックマウスを作成し、掛け合わせることで CLA-1/ヒト PDZK1 ダブルトランスジェニックマウスを作成した。肝臓のウエスタンブロッティングではヒト PDZK1 の共発現により CLA-1 発現は約２．８倍の増強をみた。しかし、CLA-1 マウスでも CLA-1 発現増強マウスでも HDL コレステロールの低下はみられなかった。

SR-BI での HDL からのエステル化コレステロールの引き抜きには HDL 粒子中の apoA-I が不可欠であると報告されている。そこでマウス apoA-I ノックアウト/ヒト apoA-I トランスジェニックマウスとの交配により、HDL 粒子中のマウス apoA-I をヒト apoA-I におきかえた。すると、HDL コレステロールは CLA-1 マウスでは３９％低下し、CLA-1 発現増強マウスでは５６％の低下を認めた。HDL 粒子サイズも CLA-1 発現量にしたがって縮小を認めた。

本研究によりヒト HDL 受容体である CLA-1 のモデルマウスを確立した。マウスにおいてヒト SR-BI である CLA-1 の作用をみるためにはヒト PDZK1 による発現増強とヒト apoA-I を含んだ HDL が必要であることを示した。また、CLA-1 がヒト PDZK1 によって肝での発現を増加し、ヒト apoA-I を含んだ HDL 濃度を低下させることを示した。ヒトにおいて、PDZK1 発現増加で CLA-1 発現を増強し、逆転送を促進することができれば、新たな動脈硬化抑制や治療のターゲットになりうることを示唆した。

（論文審査の結果の要旨）

高比重リポ蛋白（HDL）は末梢のコレステロールを引き抜き、肝臓に返すコレステロール逆転送機構により抗動脈硬化作用を示すことが知られているが、その詳細なメカニズムはまだ不明である。マウスにおいては肝臓の HDL 受容体である SR-BI の発現を増強することにより HDL 逆転送系が亢進し、動脈硬化が改善することが示された。しかし、SR-BI のヒトホモログである CLA-1 のヒトにおける意義については解明されていない。

本研究では CLA-1 を発現するモデルマウスを確立し、肝での SR-BI 発現を調節する分子であるヒト PDZK1 発現マウスを作成した。まずこれらのマウスの交配により、肝での CLA-1 の発現が増強されることを明らかにした。CLA-1 の発現により HDL コレステロールの低下はみられなかったが、HDL 粒子中のマウス apoA-I をヒト apoA-I におきかえたマウスを作成することにより、HDL コレステロールは CLA-1 マウスで 39％低下し、CLA-1/PDZK1 マウスでは 56％の低下を認めた。

これらの結果により、マウスにおいて CLA-1 が機能するためにはヒト apoA-I を含んだ HDL が必要であることが明らかとなった。また、ヒト PDZK1 による CLA-1 発現増強により、ヒトにおいても PDZK1 が HDL 代謝の調節分子になりえることが示唆された。

以上の研究はヒトの HDL コレステロール代謝の解明に貢献し、HDL 逆転送系賦活化による動脈硬化研究、治療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 6 月 25 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降