

氏 名	かた 片 岡 大 治
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2327 号
学位授与の日付	平 成 13 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 化 学 系 専 攻
学位論文題目	Expression of lectinlike oxidized LDL receptor-1 in human atherosclerotic lesions (ヒト動脈硬化病変におけるレクチン様酸化 LDL 受容体の発現に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 篠 山 重 威 教 授 橋 本 信 夫

論 文 内 容 の 要 旨

粥状動脈硬化症の発症進展の過程において酸化変性をうけた低比重リポ蛋白 (LDL) が重要な役割を果たしていると考えられている。酸化 LDL はマクロファージや血管平滑筋細胞に取り込まれてこれを泡沫化させるばかりでなく、血管内皮細胞に作用してその機能障害をおこさせる。我々は1997年新しい酸化 LDL 受容体, レクチン様酸化 LDL 受容体-1 (LOX-1) のクローニングに成功した。LOX-1 は血管内皮細胞上で同定された最初の酸化 LDL 受容体であり, その発現が炎症性サイトカインで誘導されるなど, 動脈硬化症と密接な関係を持つ分子であることが予想されるが, その動脈硬化病変での発現に関しては知られていなかった。そこで, 今回我々はヒト LOX-1 に対するモノクローナル抗体を作製し, その動脈硬化病変での発現を検討した。

実験に先立ち, リコンビナントヒト LOX-1 蛋白をマウスに免疫しヒト LOX-1 を特異的に認識するモノクローナル抗体を作製した。頸動脈内膜剝離術手術摘出標本21例及び正常対照として肉眼的に動脈硬化性変化を認めない大動脈標本2例につき, RT-PCR 法, 免疫組織染色にて LOX-1 の発現を検討した。また, LOX-1 を発現している細胞種の同定のため内皮細胞, 平滑筋細胞, マクロファージのそれぞれのマーカー蛋白と LOX-1 に対する二重染色を行った。

RT-PCR, 免疫組織染色の結果から, LOX-1 は正常血管にはほとんど発現しておらず, 動脈硬化病変でその発現が誘導されることがわかった。LOX-1 は動脈硬化初期病変を覆う内皮細胞で強い発現がみられた。一方, 進行病変では内皮細胞における発現はあまりみられず, 内皮下に侵入した細胞での強い発現がみられた。二重染色の結果から, LOX-1 は動脈硬化病変に集簇したマクロファージ及び内膜に遊走してきた血管平滑筋細胞で発現していることが明らかになった, また, LOX-1 の発現は進行病変の内膜に生じた新生血管内皮細胞でも認められた。

以上の結果より, LOX-1 が酸化 LDL によって引き起こされる血管内皮細胞の機能障害やマクロファージ, 血管平滑筋細胞の泡沫化に関与して, 動脈硬化症の発症進展の過程において重要な役割を果たしていることが示唆される。今後 LOX-1 の機能が明らかにされることにより, 動脈硬化発症進展の分子メカニズムがさらに解明され, 同症の診断治療に寄与することが期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

閉塞性脳血管障害の基礎となる粥状動脈硬化症の発症進展の過程において酸化変性をうけた低比重リポ蛋白 (LDL) が重要な役割を果たしていると考えられている。レクチン様酸化 LDL 受容体-1 (LOX-1) は血管内皮細胞上で同定された最初の酸化 LDL 受容体であり, その発現が炎症性サイトカインで誘導されるなど, 動脈硬化症と密接な関係を持つ分子であることが予想される。本研究では, ヒト LOX-1 に対するモノクローナル抗体を作製し, それを用いて, LOX-1 が正常血管にはほとんど発現しておらず動脈硬化病変でその発現が誘導され, 動脈硬化初期病変を覆う内皮細胞で強い発現がみられること, 動脈硬化病変に集簇したマクロファージ及び内膜に遊走してきた血管平滑筋細胞でも強い発現がみられる

ことを明らかにした。このことより、LOX-1が酸化LDLによって引き起こされる血管内皮細胞の機能障害やマクロファージ、血管平滑筋細胞の泡沫化に関与して、動脈硬化症の発症進展の過程において重要な役割を果たしていることが示唆される。

以上の研究は粥状動脈硬化症発症進展の分子機構の解明に貢献し、閉塞性脳血管障害の診断、治療に寄与することが多い。従って、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13年1月22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。