

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 創 第 号	氏 名	立花 洸季
学位論文題目	高密度リポタンパク質関連因子 ABCA1 および AIBP の生体内調節メカニズムに関する研究		
<p>【研究目的】アテローム性動脈硬化症は、コレステロールなどの脂質を過剰に取り込んだマクロファージが血管内膜に蓄積することで引き起こされ、虚血性心疾患などのリスク因子となる。高密度リポタンパク質 (HDL) による脂質引き抜き反応は、動脈硬化病巣に蓄積した脂質を除去する主要な経路である。</p> <p>第 2 章では、HDL へ脂質を輸送する膜タンパク質 ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) に着目した。ABCA1 の発現増加は、動脈硬化病巣の形成を抑制する有効な手段として知られている。免疫抑制剤 FTY720 は多発性硬化症治療薬として臨床で使用されており、動脈硬化モデルマウスに対する治療効果が報告されている。しかし、ABCA1 発現に対する FTY720 の作用はほとんど不明である。そこで、FTY720 がマクロファージへの脂質蓄積および ABCA1 発現に及ぼす影響について検討した。</p> <p>第 3 章では、HDL 結合タンパク質の ApoA-I binding protein (AIBP) に着目した。AIBP は同定当初から分泌タンパク質であるとされ、細胞外での機能が主に研究されてきた。しかし、培養上清や血中で AIBP がほとんど検出されない例も報告されており、AIBP の分泌については不明な点が多い。そこで、培養上清および血中 AIBP の検出を試み、細胞外 AIBP が増加する生理的な条件を明らかにした。</p> <p>【結果・考察】FTY720 の添加により、マクロファージ細胞である J774 への脂質蓄積が有意に減少した。ABCA1 の阻害により FTY720 の効果が打ち消されたことから、FTY720 による脂質蓄積の減少は ABCA1 を介していることが示唆された。また、FTY720 の添加により ABCA1 タンパク質および mRNA が増加していた。以上より、マクロファージにおいて FTY720 が ABCA1 の発現を促進し、脂質の蓄積を抑制することを明らかにした。</p> <p>ヒト血清 (n=30) において AIBP が検出され、平均 AIBP 濃度は 11.9 (±8.8) ng/mL であった。AIBP 濃度は血中トリグリセリド濃度と有意な正の相関を示した。トリグリセリドの増加が細胞外 AIBP 量の変化をもたらすかを検証するため、培養肝細胞 HepG2 にオレイン酸・パルミチン酸を添加した。パルミチン酸の添加は細胞外 AIBP 量を増加させたが、同時に細胞死が観察された。四塩化炭素の投与により肝障害を誘導したマウスでは著しく血清 AIBP 量が増加していた。以上より、肝障害が血中 AIBP を増加させる病態の 1 つであることが明らかとなった。</p> <p>【結論】ABCA1 および AIBP の新規生体内調節メカニズムを明らかにした。これらの知見は、アテローム性動脈硬化の新規治療法開発に向けた基礎資料となりうる。</p>			