




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 73 号	氏 名	立花 洗季
審査委員	主 査	小暮 健太郎	
	副 査	石田 寛弘	
	副 査	立川 正憲	

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

審査結果の要旨

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。申請者は、HDL へ脂質を輸送する膜タンパク質 ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) に着目して、免疫抑制剤 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を行うことで、FTY720 によりマクロファージ細胞 J774 の脂肪蓄積が有意に減少することを見出した。ABCA1 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が ABCA1 を介していること、また FTY720 により ABCA1 タンパク質と mRNA が増加することを見出している。これらから、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。また申請者は、HDL 結合タンパク質の ApoA-I binding protein (AIBP) に着目し、培養上清および血中 AIBP の検出を試み、ヒト血清中の AIBP 濃度を明らかにするとともに、AIBP 濃度が血中トリグリセリド濃度と有意な正の相関を示すことを見出した。また、肝障害が血中 AIBP を増加させる病態の一つであることを明らかにしている。

このように、本論文は、ABCA1 および AIBP の新規生体内調節メカニズムを初めて明らかにしたものであり、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ことから、学位論文として問題ないと判断した。