



Title	Lymphotoxin α 3-Induced Monocyte Endothelial Interaction Mediated by Tumor Necrosis Factor Receptor I / Nuclear Factor kappa B Signaling Pathway
Author(s)	砂, 真一郎
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49919
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	すな 砂	しん いち ろう 真一郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	
学 位 記 番 号	第 2 2 7 4 6 号	
学 位 授 与 年 月 日	平成 21 年 3 月 24 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当	
	医学系研究科内科系臨床医学専攻	
学 位 論 文 名	Lymphotoxin α 3-Induced Monocyte Endothelial Interaction Mediated by Tumor Necrosis Factor Receptor I / Nuclear Factor kappa B Signaling Pathway	
	(リンホトキシン α は TNF I 型受容体を介した古典的 NFkB 経路の活性化による接着因子の増強を介して単球と血管内皮細胞との接着を促進する)	
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 金倉 讓	
	(副査) 教 授 澤 芳樹 教 授 楽木 宏実	

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

動脈硬化は単球の血管内皮細胞への接着、内皮下への遊走、マクロファージへの分化、LDLコレステロール取り込み後の泡沫細胞化という諸段階を経て進展する。動脈硬化の終末像は動脈硬化性plaquesの破綻であり、それに伴う急性心筋梗塞は現代社会においても依然高い死亡率を誇っている。これまでに我々は心筋梗塞発症の機序解明を目指して遺伝子多型の探索を行い、腫瘍壞死因子(TNF)スーパーファミリーに属する炎症性サイトカインであるリンホトキシン α (LTA)およびその関連遺伝子の單一塩基多型が心筋梗塞発症に関与することを報告してきた。

しかしながら今後この発見を心筋梗塞の予防および治療に結びつけるためには LTAの動脈硬化における役割の解明が必須であるが、動脈硬化の進展において LTAが果たす役割は未だ明らかではない。そこで今回、動脈硬化の発症・進展における LTAの役割を検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

まずはじめに DNAマイクロアレイを用いた検討において、血管内皮細胞のセルラインである *human umbilical vein endothelial cell* (HUVEC) および *human coronary artery endothelial cell* (HCAEC) を LTA 10ng/ml 2時間刺激することにより E-Selectin および vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1) 等の接着因子の発現が著明に増加することを明らかとした。また、定量 reverse transcribed polymerase chain reaction (RT-PCR) 法およびウエスタンプロット法により、LTA刺激により細胞接着因子である E-Selectin および VCAM1 のメッセンジャーRNA(mRNA) 発現およびタンパク産生が用量依存性 (0.001-10ng/ml) および時間依存性に増強することを HUVEC および HCAEC において確認した。また単球のセルラインである THP1細胞の HUVECへの接着は、LTA 刺激により用量依存性に増強した。

次に、ウエスタンプロット法により HUVECにおける LTA のシグナル伝達を検討した。LTA 刺激により細胞質内の inhibitor of nuclear factor kB (IkB) のリン酸化に引き続いて nuclear factor kB (NFkB) p65ユニットの核内移行が確認され、LTA刺激による NFkB古典的経路の活性化が示唆された。また、NFkB活性化に先行して Akt のリン酸化を認め、また phosphatidylinositol triphosphate kinase (PI3K) 阻害薬である Wortmannin および LY294002 により LTA刺激下の Aktリン酸化、NFkB p65核内移行、および VCAM1 の産生が抑制されたことより、LTA シグナルにお

ける PI3K-Akt 経路の関与が示唆された。small interfering RNA (siRNA) を用いた検討では TNFレセプター I (TNFR I) のノックダウンにより LTA 刺激による NF_κB 活性化と VCAM1 産生が抑制された。これらのことから、LTA は動脈硬化の初期段階である单球と血管内皮との接着を増強し、その機序には TNFR I を介した PI3K-Akt-NF_κB 経路の活性化により接着因子の発現が関与することが明らかとなった。

[総括]

リンホトキシン α (LTA) は血管内皮における接着因子の発現と单球との接着作用を増強させることにより動脈硬化の初期段階に関与しており、その機序としては TNFR I を介した PI3K-Akt 経路および古典的 NF_κB 経路の関与が示唆される。

論文審査の結果の要旨

これまでの心筋梗塞発症の機序解明をめざした遺伝子多型の探索により、腫瘍壞死因子 (TNF) スーパーファミリーに属する炎症性サイトカインであるリンホトキシン α およびその関連遺伝子の单一塩基多型が心筋梗塞発症に関与することが報告されている。しかしながら、これまで動脈硬化の進展においてリンホトキシン α が果たす役割は明らかではなかった。本論文により、リンホトキシン α は血管内皮細胞と单球細胞との接着作用を増強させることにより動脈硬化の初期段階に関与すること、その機序としては TNF I 型受容体を介した フォスファチジルイノシトール3磷酸 (PI3K)-Akt 経路、さらに nuclear factor kappa B の古典的経路を介した接着因子の発現を介することが示唆された。本論文は動脈硬化の形成・進展におけるリンホトキシン α の役割を明らかにした最初の論文であり、動脈硬化およびその結果として生じる心筋梗塞の予防および治療につながるものである。よって本論文は、学位に値すると考える。