

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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	砂 真一郎
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 22746 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 1 / Nuclear Factor kappa B Signaling Pathway (リンホトキシン α はTNF 1型受容体を介した古典的NF κ B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 護 (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プラークの破綻であり、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、腫瘍壊死因子(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単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ブロット法により、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、ウエスタンブロット法により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 κ B (I κ B)のリン酸化に引き続いてnuclear factor κ B (NF κ B) p65ユニットの核内移行が確認され、LTA刺激によるNF κ B古典的経路の活性化が示唆された。また、NF κ B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、NF κ B 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 NFκB 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単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-NFκB 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単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 NFκB 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、腫瘍壊死因子 (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単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は血管内皮細胞と単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リン酸 (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。