

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 塩次 将平

学位論文題目 The biological effects of Interleukin-17A on adhesion molecules expression and foam cell formation in atherosclerotic lesions

審査委員 (主査) 竹 内 弘



(副査) 中 道 郁 夫



(副査) 古 株 彰一郎



学位審査結果の要旨

アテローム性動脈硬化症は動脈の血管内膜が肥厚し、血流が制限または遮断される慢性炎症性病変である。動脈硬化巣の形成初期には、血液中の単球が血管内皮細胞表面に発現する細胞接着因子を介して緩徐に接着し、細胞表面を転がるような運動、それに続く血管内皮細胞と単球間の強固な接着が誘導される。その後、単球は血管内膜に遊走しマクロファージへと分化したのち、oxLDL など酸化ストレスによって修飾された LDL を無制限に取り込んで泡沫細胞となり病態を形成する。一方、Interleukin-17A (IL-17A) は主に Th17 細胞より産生され、炎症性サイトカインの分泌や細胞接着因子の発現を介して様々な疾患の病態形成に関与することが知られている。この IL-17A は心血管疾患への関与も示唆されているものの、アテローム性動脈硬化症発症における役割は明らかとなっていない。そこで申請者の塩次氏は、IL-17A が血管内皮細胞や単球に及ぼす生物学的機能について分子生物学的に解明することを目的として本研究を行った。

ヒト臍帯静脈内皮細胞株 HUVEC を IL-17A にて刺激すると、濃度依存的に ICAM-1、VCAM-1 の遺伝子発現及びタンパク質発現が亢進することが real time RT-PCR 法および Western blot 法にて確認された。またヒト単球様細胞株 U937 においては、IL-17A 刺激により VLA-4、LFA-1、MAC-1 の遺伝子発現及びタンパク質発現が亢進した。一方、PMA 処理によってマクロファージへと分化誘導した U937 において、IL-17A 存在下では、スカベンジャー受容体 Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) の遺伝子発現及びタンパク質発現が増強された。この活性化マクロファージは、IL-17A 存在下では、oxLDL 添加による泡沫細胞形成が増加することが、オイルレッド染色にて確認された。この細胞に LOX-1 siRNA を導入すると、control siRNA を導入した群と比較して IL-17A 誘導による泡沫細胞形成の増加が抑制された。

これらの結果から、IL-17A は血管内皮細胞および単球において細胞表面の細胞接着因子の発現を増強することで細胞間接着を誘導し、初期病態の形成に寄与することが示唆された。さらに、血管内膜に遊走したマクロファージに対しては、LOX-1 の発現の亢進を介して oxLDL の取り込みを誘導し、泡沫細胞形成を促進する可能性が示唆された。

本研究内容について申請者の塩次氏に対し、主査と 2 名の副査による試問を行い、実験手法や結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望や今後の課題等について概ね適切な回答を得た。アテローム性動脈硬化症の病態形成における単球の集積および泡沫細胞形成の誘導プロセスにおいて、IL-17A が重要な役割を持つ可能性を示す本研究成果は、アテローム性動脈硬化症の発症機序を理解し、より有効な予防法や治療法の開発に寄与するものが多いことから、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。