Paradoxical enhancement of oxidative cell injury by overexpression of heme oxygenase-1 in an anchorage-dependent cell ECV304

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15946

学位授与番号	乙第 1602 号
学位授与年月日	平成 16 年 12 月 1 日
氏　　名	丸 箸 圭 子
学位論文題目	Paradoxical enhancement of oxidative cell Injury by overexpression of heme oxygenase-1 in an anchorage-dependent cell ECV304 (接着依存性細胞株 ECV 3 0 4 におけるヘムオキシゲナーゼー 1 過剰発現と酸化的細胞傷害の増強)
論文審査委員	主 査　教 授　中 尾 眞 二 副 査　教 授　山 本　博 　　教 授　多久和　陽

内容の要旨及び審査の結果の要旨

ヘムオキシゲナーゼ(heme oxygenase, HO)はヘムが遊離鉄、一酸化炭素、ビリベルジンに分解される反応を触媒する律速酵素である。その分解産物は抗酸化作用や血管拡張作用を持ち、生体機能維持に大きな役割を担っている。このような HO-1 の特徴を背景に、動物実験レベルでは動脈硬化病変の改善、虚血性心疾患の冠動脈カテーテル治療後の再狭窄予防など臨床応用を目指した研究が進行中である。その一方で HO-1 産生の過剰あるいは長時間暴露は細胞の機能や生存にむしろ不利に働くとの報告も散見される。

本研究では接着依存性細胞株 ECV304 を用いて HO-1 発現量と細胞傷害感受性との関連を検討した。これらの目的のため種々の濃度のヘミンにより ECV304 を刺激し HO-1 産生を誘導した。また HO-1 遺伝子導入により多様なレベルの HO-1 を恒常的に発現する ECV304 クローンを作成した。細胞傷害は H_2O_2 刺激により誘導される細胞死を指標とした。

HO-1 産生はヘミン刺激後 8 時間をピークに用量依存性に誘導された。低用量ヘミンにより HO-1 産生が誘導されると細胞傷害は抑制を受けるが、高用量ヘミン刺激の場合には細胞傷害が促進された。遺伝子導入により得られた ECV304 クローン間の比較では、HO-1 発現が中等度の群で細胞傷害の抑制を認めたが、発現が高度の群では細胞傷害が亢進していた。アポトーシスを制御する分子との関係を調べたところ、ヘミン刺激により用量依存性に Bcl-2 発現が誘導された。しかし ECV304 クローンを用いた検討では HO-1 中等度発現群に比し、高発現群で Bcl-2 発現の低下が認められた。HO-1 中等度発現細胞では細胞の接着性が保たれていたが、高発現細胞で接着性の喪失が観察された。これらの細胞では表面 $\alpha5\beta1$ インテグリン発現が低下しており、この発現低下が細胞接着性の低下や Bcl-2 蛋白発現の低下と関連している可能性が示唆された。

本研究は HO-1 が用量依存性に接着依存性細胞 ECV304 の細胞傷害を抑制、あるいは促進することを明らかにした。さらに HO-1 高発現細胞における細胞傷害感受性の亢進は、接着分子の発現の低下とそれに伴う Bcl-2 発現の低下によるものであることが示唆された。本研究は、接着依存性細胞においては精密な HO-1 発現量の制御が重要であることを明らかにし、炎症抑制蛋白としての HO-1 の臨床応用に向け貴重なデータを示した労作であることから学位に値すると判断された。