Induction of endothelin-1 production in
endothelial cells via co-operative action
between CD40 and lectin-like oxidized LDL
receptor (LOX-1)

著者	Sakurai Kanako
著者別名	櫻井, 華奈子
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査 結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成16年7月
page range	45-45
year	2004-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15849

学位授与番号	甲第 1625 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
氏 名	櫻 井 華 奈 子
学位論文題目	Induction of endothelin-1 production in endothelial cells via co-operative action between CD40 and lectin-like oxidized LDL receptor LOX-1 (酸化 LDL 受容体 LOX-1 を介した血小板による内皮機能障害メカニズムの解析)
論文審査委員	主 査 教 授 山 本 博 副 査 教 授 馬 淵 宏 教 授 吉 本 谷 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

レクチン様酸化 LDL 受容体 1 (LOX-1) は血管内皮に主に発現する酸化 LDL 受容体である。LOX-1 は酸化 LDL による動脈硬化極初期の内皮機能障害に関与していることが明らかとなってきた。CD40 は、血管内皮細胞に発現が認められ血管の炎症のプロセスにおいて重要な役割を果たしていることが示唆されている。動脈硬化は慢性炎症反応に基づく病態であると考えられており、CD40 は動脈硬化の極初期の内皮機能障害に関与していることが明らかとなってきた。なお LOX-1 は酸化 LDL のみならず活性化血小板をもリガンドとして認識し、活性化血小板と血管内皮細胞との相互作用に関与していることが報告されている。また別の報告では血管内皮に発現する CD40 は活性化血小板膜に発現する CD40L と結合することによって血小板内皮細胞相互作用にかかわり、内皮機能障害をひき起こしうることが報告されている。本研究は、血小板内皮相互作用といった同一の現象に関与する 2 つの分子、LOX-1 と CD40 の相互関係を明らかにすることを目的として行った。活性化血小板と血管内皮細胞の相互作用により内皮機能障害のマーカーとして知られている endothelin-1 (ET-1) の内皮細胞での産生上昇が認められた。この現象は抗 LOX-1 抗体、抗 CD40L 抗体で抑制され、両抗体を同時に作用させた場合、さらに ET-1 産生が抑制されたことから、LOX-1、CD40 を介した血小板内皮相互作用により内皮機能障害が起こりうることを、LOX-1、CD40 が相乗的に作用して内皮機能障害を引き起こしている可能性が示唆された。そのメカニズムの一部として、LOX-1 と CD40 の発現が、autoregulation のみならず、crossregulation により調節されていることが明らかとなった。

以上より LOX-1 の制御は、CD40、ET-1 の発現に影響をあたえることによって動脈硬化の基礎病態である炎症、内皮機能障害といった現象を効果的に制御しうることが示唆された。

本研究は、動脈硬化性病変の成因、病態さらには治療の解明に貢献し、血管生物学・医学の発展に寄与する研究であり、博士(医学)の学位論文に値すると評価された。