

Low density lipoprotein receptor-related protein-mediated membrane translocation of 12/15-lipoxygenase is required for oxidation of low density lipoprotein by macrophages

著者	Zhu Hong
著者別名	朱, 紅
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17年7月
page range	10-10
year	2005-07-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/15880">http://hdl.handle.net/2297/15880</a>

学位授与番号	甲第 1643 号
学位授与年月日	平成 16 年 9 月 30 日
氏 名	朱 紅
学位論文題目	Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein-mediated Membrane Translocation of 12/15-Lipoxygenase Is Required for Oxidation of Low Density Lipoprotein by Macrophages (マクロファージによる低比重リポ蛋白の酸化には低比重リポ蛋白受容体関連蛋白が誘導する 12/15-リボキシゲナーゼの細胞膜へのトランスロケーションが必要である。)
論文審査委員	主 査 教 授 山 本 博 副 査 教 授 馬 淵 宏 教 授 福 田 龍 二

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

血中の低比重リポ蛋白 (LDL) が酸化的修飾を受けると、マクロファージがスカベンジャー受容体を介してこの酸化 LDL を取り込んで泡沫細胞となり、動脈硬化巣が形成される。リボキシゲナーゼはアラキドン酸などの不飽和脂肪酸に酸素を添加する酵素で、酸素の導入部位の違いによって、5-, 8-, 12-および 15-リボキシゲナーゼが知られており、さらにいくつかのアイソフォームも存在している。一般にリボキシゲナーゼは遊離型の不飽和脂肪酸を基質とするが、12/15-リボキシゲナーゼと呼ばれる酵素は、脂肪酸エステルや LDL に含まれるコレステロールエステルも酸化する活性をもっている。この酵素は単球・マクロファージや白血球に多量に発現しており、これまでの実験によって LDL の酸化的修飾に必須であることが示されている。

12/15-リボキシゲナーゼを過剰発現するマクロファージ系培養 J774A.1 細胞を用いたこれまでの実験で、この酵素が LDL を酸化する際には、細胞表面の LRP 受容体(LDL receptor-related protein) が重要であることが示されている。この 12/15-リボキシゲナーゼは通常細胞質に存在しており、どのようにして細胞外の LDL を酸化するかについて酵素を発現する培養細胞を用いて詳細に検討した。12/15-リボキシゲナーゼ発現培養細胞を LDL で処理すると、酵素が 15 分以内に細胞質から膜画分にトランスロケーションすることがウエスタンブロット法で示された。さらに、特異的抗体を用いた免疫電顕法によって、LDL 処理により酵素は細胞膜に局在することが明らかになった。以上のように、LDL のコレステロールエステルが LRP に結合して細胞膜に取り込まれ、細胞質から細胞膜へ転移した 12/15-リボキシゲナーゼによって酸化されると推定される。生体内では、マクロファージ 12/15-リボキシゲナーゼは LDL の酸化的修飾の最初のステップに関与しており、その後ラジカル連鎖反応・自動酸化が誘発されて動脈硬化症の引き金となる酸化 LDL が産生されると考えられる。

以上、本研究は動脈硬化発症に関わる酸化 LDL 産生の分子機構を解明したものであり、臨床的にも同疾患の治療や予防に貢献できると考えられ、学位に値すると評価された。