

Fluvastatin upregulates the expression of tissue factor pathway inhibitor in human umbilical vein endothelial cells

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/2297/44066

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



平成 27 年 2 月 18 日

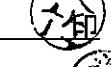
博士論文審査結果報告書

報告番号 _____

学籍番号 0827022014

氏名 關谷 晓子

論文審査員

主査(職名) 稲津 明広 (教授) 
副査(職名) 大竹 茂樹 (教授) 
副査(職名) 森下 英理子 (教授) 

論文題名 Fluvastatin upregulates the expression of tissue factor pathway inhibitor in human umbilical vein endothelial cells (邦文題名 フルバスタチンはヒト臍帯血管内皮細胞における組織因子インヒビター発現を増加させる)

論文審査結果

【論文内容の要旨】

高脂血症治療薬であるスタチンは、その多面的作用のひとつとして抗血栓作用が報告されている。本研究では、スタチンが外因系凝固経路の主要な阻止因子である組織因子経路インヒビター (TFPI) 発現に対する影響を検討したものである。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) をフルバスタチンの存在下で培養すると、TFPI mRNA 発現量および蛋白量はスタチンの濃度に依存して増加した。この効果はメバロン酸経路の中間代謝産物であるメバロン酸およびゲラニルゲラニルピロリン酸 (GGPP) の共存下では打ち消された。GGPP の下位に存在する低分子量 GTP 結合蛋白である Rac1 および Rho キナーゼの阻害剤は TFPI 発現に影響を与えたかった。シグナル伝達経路の検討において、p38MAPK、PKC および PI3K の阻害によりフルバスタチンの効果が打ち消された。ルシフェラーゼレポーターアッセイの結果、フルバスタチンは TFPI のプロモーター活性に影響を与えたかった。アクチノマイシン D (AD) 添加による TFPI mRNA 安定性の検討では、AD 添加後、細胞内の TFPI mRNA 量は、フルバスタチン非存在下では経時的に減少したが、フルバスタチン存在下では維持された。フルバスタチンは TFPI mRNA を安定化し、その半減期を延長させることにより、血管内皮における TFPI 産生を増加させる可能性が示された。この効果は、メバロン酸経路の GGPP 以降の阻害を介するが、Rac1 および Rho キナーゼ阻害の関与は否定され、GGPP 以降に存在するもうひとつの低分子量 G 蛋白である Cdc42 以降の経路の阻害が、TFPI 増加をもたらすと考えられた。また、p38MAPK、PKC および PI3K シグナル伝達経路の活性化が TFPI 増加に関与することを示した。

【審査結果の要旨】

本研究は、フルバスタチンが血管内皮における TFPI の産生を増加させること、さらに、その機序を明らかにした。以上、学位請求者は本論文の論文審査及び最終試験の状況に基づき、博士（保健学）の学位を授与するに値すると評価する。