

石井 規夫 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

マクロファージの細胞増殖及び細胞周期進行における AMP キナーゼの役割と AMP キナーゼを標的とした動脈硬化症治療の検討

(AMP-activated protein kinase; its roles in proliferation and cell cycle of macrophages, and its potential as a therapeutic target for atherosclerosis)

動脈硬化病巣におけるマクロファージ(M ϕ)の増殖が動脈硬化症の発症や進展に重要な役割を果たす事が示唆されている。本研究では酸化 LDL による M ϕ 増殖に対し、AMP キナーゼ(AMPK)の活性化がどのような影響を及ぼすのかを検討した。

AMPK の活性化剤である 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside(AICAR)は、マウス腹腔 M ϕ において AMPK のサブユニットである AMPK α 1 のリン酸化を誘導し、酸化 LDL 及び GM-CSF による M ϕ 増殖を濃度依存性に抑制した。また、AMPK α 1 過剰発現 M ϕ では酸化 LDL による増殖が抑制された事および dominant negative-AMPK α 1 (DN-AMPK α 1) 過剰発現 M ϕ では AICAR による M ϕ 増殖抑制効果が解除された事から、AMPK 活性化が酸化 LDL による M ϕ 増殖を抑制する事が示された。そのメカニズムとして、酸化 LDL 誘導性 M ϕ 増殖経路に存在する ERK1/2 のリン酸化やその下流の GM-CSF 産生に対する AICAR の抑制効果は不十分であったので、細胞周期に対する影響を検討したところ、AICAR が M ϕ の G1 期から S 期への細胞周期進行を阻止する事を見出した。GM-CSF は細胞増殖抑制因子 p53 のリン酸化及びその下流の細胞周期抑制因子 p21^{cip} の産生を抑制したが、AICAR は p53 のリン酸化及び p21^{cip} の産生抑制効果を解除し、DN-AMPK α 1 過剰発現 M ϕ ではこの AICAR による p53 のリン酸化及び p21^{cip} の産生抑制解除効果が消失した。また、AICAR は別の細胞周期抑制因子 p27^{kip} の産生を誘導し、DN-AMPK α 1 過剰発現 M ϕ では、この AICAR による p27^{kip} 産生誘導効果が消失した。さらに GM-CSF は、細胞周期を G1 期から S 期へと進行する際に重要な細胞周期関連因子である Rb のリン酸化を誘導したが、AICAR は GM-CSF による Rb のリン酸化を抑制した。また、DN-AMPK α 1 過剰発現 M ϕ では、AICAR による Rb のリン酸化抑制効果が解除された。一方、p53 過剰発現 M ϕ 及び p27^{kip} 過剰発現 M ϕ においても GM-CSF による M ϕ 増殖が抑制された。さらに、siRNA により p21^{cip} 及び p27^{kip} 発現を抑制した M ϕ では、AICAR による M ϕ 増殖抑制効果が減弱した。以上の結果から、酸化 LDL による M ϕ 増殖に対する AMPK 活性化による増殖抑制効果には、p53 を介した p21^{cip} 産生及び p53 とは独立した p27^{kip} 産生の 2 つの機序による細胞周期進行阻止作用が関与することが示された。

審査では、実験に用いた AICAR の濃度と臨床応用時の動脈硬化巣で想定される濃度との関連、AICAR のヒト M ϕ やヒト M ϕ 細胞株に対する効果、M ϕ の活性化サブタイプ別 (M1 & M2) の増殖応答の違い、樹状細胞に対する AICAR の作用、動脈硬化進展における M ϕ 増殖の関与の程度、AICAR の臨床応用の現状、泡沫化 M ϕ に対する酸化 LDL の増殖誘導効果、腹腔 M ϕ と骨髄由来 M ϕ との増殖能の違いなどに関して質疑応答がなされ、申請者からは適切な回答と考察がなされた。

本研究は、AMPK 活性化による M ϕ 増殖抑制の細胞内シグナル機序を明らかにするとともに、AMPK 活性化による M ϕ 増殖抑制が動脈硬化症の新たな治療標的となりうる可能性を提唱した点で学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 細胞病理学担当教授

竹居元裕

審査結果

学位申請者名 : 石井 規夫

専攻分野 : 代謝内科学

学位論文題名 :

マクロファージの細胞増殖及び細胞周期進行における AMP キナーゼの役割と AMP キナーゼを標的とした動脈硬化症治療の検討

(AMP-activated protein kinase; its roles in proliferation and cell cycle of macrophages, and its potential as a therapeutic target for atherosclerosis)

指導 : 荒木 栄一 教授

判定結果 :

可

不可

不可の場合 : 本学位論文名での再審査

可

不可

平成22年 2月 5日

審査委員長 細胞病理学担当教授

竹居元裕

審査委員 分子遺伝学担当教授

尾池雄一

審査委員 心臓血管外科学担当教授

川筋道雄