

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	循環病態科学領域 循環病態内科学教育研究分野 氏名 鈴木 晃子
指導教授氏名	奥村 謙
論文審査担当者	主 査 村上 学 副 査 今泉 忠淳 副 査 上野 伸哉
(論文題目) Coupling factor 6 attenuates CXCR4 expression through HIF-1 α and cSrc pathways and promotes endothelial apoptosis and inflammation	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>[目的]</p> <p>Coupling factor6(CF6)の血管内皮 CXC chemokine receptor type 4 (CXCR4)に及ぼす影響とその調節機構並びに病態形成における意義について検討した。</p> <p>[方法]</p> <p>Human umbilical vein endothelial cells(HUVEC)に CF6 を添加し、CXCR4 の発現を精査した。さらに CF6 過剰発現マウスの CXCR4 蛋白の発現を測定した。冠動脈におけるアポトーシス細胞の評価、冠動脈の壁厚の評価、CD16 並びに CD206 陽性炎症細胞浸潤について免疫組織学的に検討した。</p> <p>[結果と考察]</p> <p>HUVEC における CXCR4 遺伝子並びに蛋白発現は CF6 投与により濃度依存的、時間依存的に抑制された。CXCR4 promoter の hypoxia response element(HRE, repressive site)領域と HIF-1α の interaction が増強することが示された。CF6 によりリン酸化 cSrc と histone deacetylase (HDAC)-3 の interaction が増強することが示された。アポトーシス細胞の割合は、C F 6 投与により増加した。</p> <p>CF6過剰発現マウスの心臓ではCXCR4の蛋白発現が有意に減少し、冠動脈におけるアポトーシス細胞数や動脈壁厚に関しても、過剰発現マウスで有意に大であった。</p> <p>CF6の血管内皮CXCR4に及ぼす影響について検討し、CF6が血管内皮のCXCR4発現を抑制することにより、アポトーシスが促進されることを明らかにした。</p> <p><i>In vivo</i> の検討では、CF6 過剰発現マウスで CXCR4 発現が抑制されており、組織染色の結果、冠動脈でのアポトーシスの増強、壁厚の増大、炎症細胞浸潤の増加が確認された。これらの所見は、CF6 が引き起こす動脈硬化の発症・進展に CXCR4 抑制を介した機序が関与している可能性を示唆するものと考えられた。この成果の循環器病学における意義は大きく、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Hypertension Research 掲載予定