

氏名	荒川 純子
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第647号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和3年2月19日
論文題目	肝臓におけるコレステロール制御分子の HDL 代謝/機能に及ぼす影響に関する検討
審査担当専門委員	(主査) 慶應義塾大学 教授 伊藤 裕 杏林大学 教授 久松 理一 群馬大学 教授 村上 正巳

審査の結果の要旨

血中高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)濃度低値は、動脈硬化性疾患の危険因子であり、治療標的として注目されている。HDL の抗動脈硬化作用は、動脈硬化層巣に蓄積したコレステロールを搬出、肝臓に搬送し糞便に排泄する経路(コレステロール逆転送、RCT)を活性化することにより発揮される。RCTにおける重要なステップは、動脈硬化巣マクロファージからのコレステロール搬出と、肝臓における HDL の取り込みであるが、RCT の全貌は明らかではない。本研究では、コレステロールを胆汁酸に変換する酵素であるコレステロール 27 α -ヒドロキシラーゼ(CYP27A1)とコレステロールの細胞内輸送を制御する Niemann-Pick C2 (NPC2) に注目し、アデノウイルスベクターを用い、それら分子のマイクロ RNA あるいは蛋白のマウス肝臓での過剰発現の HDL 代謝および RCT に及ぼす影響について検討された。

肝臓 CYP27A1 発現抑制では、血清コレステロール濃度の上昇を認めたものの、*in vivo* RCT アッセイにおいて、マクロファージ由来コレステロールの糞便排泄には差がなく、RCT に影響を認めなかった。この結果より、CYP27A1 欠損症で認められる早発性動脈硬化症は、HDL による RCT 非依存性の機序が考えられた。肝臓 NPC2 発現抑制実験では、NPC2 発現抑制が不十分で、明らかな血清脂質の変化は認められなかった。一方、NPC2 肝臓特異的過剰発現マウスでは、血清 HDL-C 濃度が低下し、アポ蛋白 B 含有リポ蛋白濃度が増加した。さらに *in vivo* RCT アッセイでは、コレステロールのマクロファージから血中、肝臓への移行は増加したが、RCT は有意に低下した。低 HDL-C 血症は肝臓における HDL 新

生低下、高アポ B 含有リポ蛋白血症は超低比重リポ蛋白(VLDL)代謝遅延が原因である可能性が示された。さらに、肝臓の胆汁酸合成に関わる CYP7A1 の mRNA および蛋白発現が低下しており、CYP7A1 発現抑制によりコレステロールから胆汁酸への変換が低下したことが考えられた。当初、肝臓 NPC2 過剰発現は肝臓から腸管へコレステロール排泄を促し、RCT を促進、抗動脈硬化的に作用するという仮説のもと検討が開始されたが、予想とは逆の結果が得られた。肝臓における NPC2 過剰発現という人工的な環境の結果である可能性が議論され、今後優れた肝臓での抑制系の確立が望まれた。マクロファージから肝臓、腸管への排泄に至る複雑な RCT の経路について、CYP27A1,NPC2 に注目し、HDL を中心に、脂質代謝を *in vivo*、*in vitro* の多数の実験手技を駆使し、丁寧、誠実に解析されたことは高く評価され、本論文の学術的価値は高く、博士(医学)として合格と判定した。