

氏 名	佐々木 誠
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 4 7 8 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	平成27年2月13日
論 文 題 目	低比重リポ蛋白受容体異化促進因子(Ido1)のリポ蛋白および Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 代謝に及ぼす影響の検討
審査担当専門委員	(主査) 帝 京 大 学 教 授 木 下 誠 杏 林 大 学 教 授 吉 野 秀 朗 大学評価・学位授与機構 教 授 中 原 一 彦

審 査 の 結 果 の 要 旨

高 LDL コレステロール (LDL-C) 血症は、粥状動脈硬化症の最も重要な危険因子であることが知られている。LDL は主として肝臓の LDL 受容体にて異化されており、LDL 受容体活性が血清 LDL 濃度を規定する大きな要因であることもよく知られている。近年、LDL 受容体の異化に関与している蛋白として Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) と Inducible degrader of the LDL receptor (Ido1) が注目されている。PCSK9 は肝臓や小腸で合成分泌され、LDL 受容体に結合することでその異化を促進する。Ido1 は細胞内で LDL 受容体をユビキチン化することで受容体異化を促進することが知られている。しかしながら、この両者の発現がお互いにどのような影響を及ぼしているかはまだ明らかにされていない。申請者はマウス、ハムスターの肝臓に Ido1 を過剰発現させ、リポ蛋白代謝および PCSK9 の代謝に与える影響を明らかにした。

本研究によって、肝臓における Ido1 の過剰発現が、肝臓の LDL 受容体発現を低下させ LDL を上昇させることが確認された。また Ido1 の過剰発現により、血液中の PCSK9 の増加がきたされることを見いだした。その機序として、発現早期では LDL 受容体発現低下による PCSK9 の異化低下が、発現後期では SREBP2 活性化を介した PCSK9 転写活性亢進が関与していることを確認した。これらのことから、肝臓での Ido1 過剰発現は PCSK9 の増加をも伴って相乗的に LDL 受容体の低下をきたし高 LDL-C 血症につながるということが明らかになった。この研究で得られた知見は Ido1 抑制を介しての肝臓 LDL 受容体活性化、ひいては LDL-C 低下療法の創出につながるもので、動脈硬化抑制の新しい方法を示唆するものとする。よって、本論文の学術的価値は高く博士 (医学) として合格と判断した。