

氏名	小島智亜里
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2610号
学位授与の日付	平成21年12月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates monocyte adhesion to vascular endothelium through modulation of intracellular zinc (ACE阻害薬は細胞内Znを介して単球の内皮細胞への接着を抑制する)
主論文公表誌	Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 第323巻 第3号 855-860 頁 2007年
論文審査委員	(主査)教授 新田 孝作 (副査)教授 松岡 雅人, 萩原 誠久

論文内容の要旨

〔目的〕

動脈硬化症の初期段階において、血管内皮細胞への単球接着の阻害は、炎症反応の制御を介して動脈硬化症の進展を抑制すると考えられる。本研究の目的は、血管内皮細胞に対する単球接着現象におけるACE阻害薬の効果を検討することである。

〔方法〕

ヒト単球細胞株(THP-1)をイミダプリルの活性体であるイミダプリラート(IMD)またはPBS(-)にて前処理を行ったのち、MCP-1(100ng/ml, 10分)またはプロテインキナーゼ(PKC) activatorであるPMA(250nM, 10分)で活性化し、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)に対するTHP-1細胞の接着数を測定した。接着実験は、生理的条件下での細胞接着実験装置を用いて行った。FACSおよびウェスタンブロット法を用いて、接着分子の発現レベルの解析を行った。

〔結果〕

THP-1細胞をMCP-1またはPMAを用いて活性化すると、HUVECに対する接着細胞数は増加し($p < 0.05$)、IMD前処理(50nM, 4時間)で抑制された($p < 0.05$)。IMDはMCP-1によるTHP-1細胞表面のインテグリン発現増加およびMCP-1またはPMAによるPKC活性上昇を制御した。

MCP-1またはPMA刺激で増加した細胞内亜鉛(Zn)は、IMD処理により抑制された。Zn ionophore (ZnI)を用いて細胞内Znを増加させると、THP-1細胞接着数は増加し、IMD前処理でも抑制された。また、IMDはZnIによるPKC活性を制御していた。

〔考察〕

IMDはMCP-1またはPMAによるTHP-1細胞の接着増加を抑制し、抗動脈硬化薬としての有効性が示唆された。IMDは、MCP-1やPMAによる細胞内Zn濃度を制御し、また細胞内Zn濃度上昇による単球接着増加を抑制したことから、IMDの単球接着抑制のメカニズムの一つとして、細胞内Znの制御が考えられた。これらの結果から、単球接着において細胞内セカンドメッセンジャーとしてZnが機能している可能性が示唆され、ACE阻害薬の抗炎症効果のメカニズムの一つにZnを介する作用が考えられた。

〔結語〕

IMDは単球接着抑制作用を有し、そのメカニズムとして、PKC活性の抑制および細胞内Zn濃度上昇の制御が考えられた。

論文審査の要旨

本研究の目的は、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に対する単球接着現象における ACE 阻害薬の効果を検討することである。ヒト単球細胞株 (THP-1) をイミダプリラート (IMD) または PBS (-) による前処理後、MCP-1 (100ng/ml) または PMA (250nM) で活性化し、HUVEC に対する THP-1 細胞の接着数を測定した。FACS およびウェスタンブロット法で接着分子の発現レベルの解析を行った。THP-1 細胞を MCP-1 または PMA で活性化すると、HUVEC に対する接着細胞数は増加し ($p < 0.05$)、IMD 前処理 (50nM) で抑制された ($p < 0.05$)。IMD は MCP-1 による THP-1 細胞表面のインテグリン発現増加および MCP-1 または PMA による PKC 活性上昇を制御した。MCP-1 または PMA 刺激で増加した細胞内亜鉛 (Zn) は、IMD 処理により抑制された。Zn ionophore (ZnI) を用いて細胞内 Zn を増加させると、THP-1 細胞接着数は増加し、IMD 前処理でも抑制された。IMD は ZnI による PKC 活性を制御していた。よって、IMD は MCP-1 または PMA による THP-1 細胞の接着増加を抑制し、抗動脈硬化薬としての有効性が示唆された。

41

氏名	折戸 征也
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 478 号
学位授与の日付	平成 22 年 1 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Age-related distribution of bone and skeletal parameters in 1,322 Japanese young women (日本人若年女性 1,322 名における骨および骨格パラメーターの年齢分布)
主論文公表誌	Journal of Bone and Mineral Metabolism 第 27 巻 第 6 号 698-704 頁 2009 年
論文審査委員	(主査) 教授 太田 博明 (副査) 教授 山口 直人, 加藤 義治

論文内容の要旨

〔目的〕

骨粗鬆症の発症予防のためには閉経後に必発する骨量減少を予防することと若年期にできるだけ高い最大骨量 (peak bone mass) を獲得することが重要と考えられている。そこで、本研究では、最大骨量獲得時期を明らかにすることによって、若年期におけるより効果的な介入時期を決定することを目的とした。

〔対象および方法〕

12~30 歳の日本人若年女性ボランティア 1,322 名を対象として横断的調査研究を行った。骨格パラメーターとして身長と体重を、骨パラメーターとして dual X-ray absorptiometry (DXA) により腰椎および大腿骨における骨密度・骨塩量・骨面積を測定した。同時に血液マーカーとしてカルシウム、リン、骨形成マーカーである骨型アルカリフォスファターゼ (bone alkaline phosphatase : BAP)、および骨吸収マーカーとして I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (crosslinked N-telopeptide of type I collagen : NTX) を測定した。すべての測定値は、年齢変化を除外するために 18 歳時の平均値を 100% として標準化の上、解析を行った。

〔結果〕

大腿骨骨密度は 18 歳時に最大値 $0.934 \pm 0.116 \text{g/cm}^2$ が得られた。一方、腰椎骨密度は 29 歳時に最大値 $1.027 \pm 0.095 \text{g/cm}^2$ が得られ、その 99.8% が 18 歳時にすでに獲得されていた。血清カルシウムの年齢変化はほとんど認めず、血清リンは 12 歳から 18 歳の間に 15.1% の低下を認めた。骨代謝マーカーの BAP, NTX については 12 歳から 18 歳にかけて低下を続け、その間の低下率はそれぞれ 73.3%, および 67.6% であった。しかし、BAP と NTX