【120】

氏　名(本　籍)	小串基治(埼玉県)
学位の種類	博　士(医　学)
学位記番号	博甲第 1,552 号
学位授与年月日	平成 8 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	動脈硬化の発生・進展におけるアシル CoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）の役割
主　査	筑波大学教授　医学博士　濱口秀夫
副　査	筑波大学教授　薬学博士　後藤勝年
副　査	筑波大学教授　医学博士　嶋本　喬
副　査	筑波大学教授　医学博士　渡邊照男
副　査	筑波大学助教授　医学博士　山口　厳

論文の要旨

（目的）

アシル CoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）はコレステロールのエステル化を触媒する酵素である。その生理的機能として小腸におけるコレステロールのエステル化とキロミクロンへの充塡，及び肝臓におけるコレステロールのエステル化とリポ蛋白への充塡が考えられている。また，マクロファージの泡沫化の過程でも作用していると推定されている。本研究は 1 ）臓器特異的 ACAT の存在について遺伝子レベルで分析すること，2 ）*in vitro* 系を用いて泡沫細胞形成過程における ACAT の関与を明らかにすること，3 ）*in vivo* の系を用いて粥状動脈硬化の発生，進展過程における動脈 ACAT の関与を明らかにすることを目的とした。

（対象と方法）

目的 1 ）のために，ウサギ，ラット，ブタの ACAT の cDNA のクローニングを行い分析した。目的 2 ）のために，PMA（phorbol 12-myristate 13-acetate）で処理したヒト単球系細胞株 THP-1と ACAT 阻害剤を用いて，コレステロールのエステル化とコレステロールエステルの蓄積について分析した。目的 3 ）のために，コレステロール負荷ウサギ及び WHHL ウサギ（Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit）と ACAT 阻害剤を用いて，血漿脂質及び大動脈の動脈硬化に関連した病変の分析を行った。

（結果と考察）

1 ）ヒト ACATcDNA の塩基配列の報告に基づいてプライマーを作成し，ウサギ副腎から抽出した RNA，及びヒト胎盤，ウサギ肺，ラット動脈，ブタ肺の cDNA ライブラリーを用いて ACATcDNA をクローニングし，塩基配列を分析した。分析結果から，臓器特異的 ACAT の存在は翻訳後の修飾等の違いによることが示唆された。2 ）PMA で処理した THP-1細胞におけるコレステロールのエステル化とコレステロールエステルの蓄積は，それぞれ，ACAT 阻害剤 E 5324によって抑制された。この結果は泡沫細胞の形成に ACAT が重要な役割を果たしていることを示唆している。3 ）8 週間コレステロール食を与え，その後は普通食に E 5324を混餌投与したウサギでは，血漿脂質値が対照群と変わらなかったが，大動脈中のコレステロール量と ACAT 活性は有意に低下

した。さらに，E 5324を投与したWHHLウサギでは，血漿総コレステロール値は対照群と変わらなかったが，大動脈の脂肪線条形成の抑制，コレステロール量の低下，ACAT活性の低下が観察された。この結果は粥状動脈硬化の発生，進展過程でACATが重要な役割を演じていることを示唆している。

審　査　の　要　旨

よく工夫された実験計画をたてて研究を行い，ACATが泡沫細胞の形成過程及び動脈硬化の発生，進展過程で重要な役割を演じていることを示唆する結果を得たことは評価できる。本論文の一部はすでに英文原著論文として発表され，残りの主要部分も英文原著論文として投稿中である。なお，本論文ではACAT遺伝子は1コピーのみ存在すると結論しているが，データがやや不十分と思われる。また，専門家の意見を取り入れてもっと精密な病理学的な解析を行っていれば，よりすぐれた論文となったと思われる。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。