

氏名（本籍）	里見 朋子		
学位の種類	博 士（ 生物科学 ）		
学位記番号	博 甲 第	7330	号
学位授与年月日	平成 27 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	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Studies on Metabolically Stable Compounds to Elucidate the Physiological Functions (生理機能解明を目的とした代謝安定化合物の研究)		
主査	筑波大学教授	理学博士	沼田 治
副査	筑波大学教授	医学博士	中谷 敬
副査	筑波大学教授	博士（理学）	中田 和人
副査	筑波大学教授	理学博士	林 純一

論 文 の 要 旨

本論文では、代謝的に安定な化合物プローブの有用性を、血管内皮由来弛緩因子である一酸化窒素 (NO) 供与体である S-ニトロソチオールと、炎症性マクロファージ検出に効力を発揮するフルオロデオキシグルコース (FDG) を取り上げて議論する。

NO は生体内において 3 種類のアイソフォームを持つ NO 合成酵素により産生され、血管拡張、血小板凝集抑制、血管平滑筋細胞の増殖抑制、神経伝達物質としてのシグナル伝達、免疫系における殺菌作用など多種多様な生理活性を有する。血中の NO 濃度は 3 nM 程度と微量で、生理的条件下における半減期は数秒と非常に短い。したがって、生体内で必要とされる場所での NO の供給は、S-ニトロソアルブミンをはじめとするより安定な S-ニトロソチオールの S-NO 結合のホモリティックな開裂により生じた NO が供給されていると考えられている。そこで、本研究では、生体内に豊富に存在するシステインを用いることにより、システイン存在下における S-ニトロソシステインの分解についての反応速度の検討を行った。得られた反応速度定数からチオール存在下における S-ニトロソシステインの半減期を算出したところ、約 75 分であることがわかった。この結果は、S-ニトロソシステインは他のチオールとの S-ニトロソ基の転移反応により NO を必要とされる場所に運搬し、NO を必要とする場所で供与する NO のリザーバーとして機能することを反応速度論的に示唆する結果である。

代謝的に安定なフルオロデオキシグルコース (FDG) の有用性については、動脈硬化病変における炎症性マクロファージの検出に関して検討した。動脈硬化は慢性炎症疾患であり、炎症が動脈硬化病変であるプラーク形成及びその進展に寄与する。コレステロールエステルなどの脂質及びリンパ球やマクロファージなどの炎症細胞成分が多くなり不安定になったプラークは、破綻して冠動脈疾患を発症する。マクロファージは、IFN- γ と LPS のような Th1 タイプのサイトカイン刺激で炎症惹起性の古典的活性化 (M1)

マクロファージに、IL-4 と IL-13 のような Th2 タイプのサイトカイン刺激で抗炎症性に働く代償的活性化 (M2) マクロファージにそれぞれ分極し、プラーク内に共存している。プラークの不安定性を定量的かつ経時的に評価する診断技術の開発が望まれており、炎症性を有する M1 マクロファージを適切に検出することは冠動脈疾患発症を予測する上で重要である。M1 マクロファージを検出するために、臨床利用されているマクロファージのイメージング造影剤は、ポジトロン放出断層撮影法 (Positron-Emission Tomography: PET) に用いられる FDG と核磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) に用いられる超常磁性体酸化鉄微粒子 (USPIO) の二つである。両者は共にマクロファージにおける代謝安定性に優れた化合物プローブであるが、これらの細胞内蓄積に関するメカニズムは十分に検討されていない。本研究によって初めて、炎症性を有する M1 マクロファージではグルコースの細胞内取り込み及びブリン酸化が亢進しており、スカベンジャーレセプター系を介して取り込まれる USPIO よりも FDG を蓄積しやすいことが明らかになった。これらの知見は、心血管イベント発症を予測する炎症性マクロファージを検出するプローブとしては、USPIO よりも FDG が優れていることを示唆している。炎症性を有する M1 マクロファージは病変プラークの不安定化に寄与するため、炎症性を有する M1 マクロファージを適切に検出するプローブとして FDG を選択することにより、心血管イベント発症予測率の向上が期待できる。

本研究によって、背景となる現象を生物学的に理解することにより、代謝的に安定的な生理活性物質が生命現象を解析するツールとなるだけでなく、医学的診断のツールとして利用されることにより人々の健康に貢献することが示された。

審 査 の 要 旨

本学位論文は、S-ニトロソチオールであるS-ニトロソシステインが、NOを必要とする場所でNOを供与するNOリザーバーとして有効に機能することを反応速度論的に明らかにした。NOよりも代謝的に安定なS-ニトロソシステインが、生体内におけるNO研究に有用であることを示し、NOの細胞生理学的機能の解明に大きな貢献をする優れた研究である。また、動脈硬化病変であるプラーク内の炎症性M1マクロファージを検出するプローブとしては、USPIOよりもFDGが優れていることを細胞生物学的に示した。FDGが動脈硬化の医学的診断ツールとして有効であることを示した本論文は、応用面にも大きく貢献する画期的な論文である。審査ではこれらの知見の生物学的意義について質疑が行われた。里見氏は、論理的に議論を進め、適切に回答した。その結果、本学位論文が学術的に優れた内容であること、里見氏が博士(生物科学)の資格を十分有することが確認された。

平成27年2月2日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士(生物科学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。