

報告番号 ※甲第 2702 号

主論文の要旨

題名

血管内皮細胞のプログラム細胞死

氏名 荒木聡彦



主 論 文 の 要 旨

報告番号

※ 第

号

氏 名

荒木聡彦

血管系の構築や恒常性の維持において、血管の退縮、または血管内皮細胞の脱離の現象は、生物学的に血管新生と並んで大きな役割を持つと考えられる。他方、そのような退行現象は、医学的には、動脈硬化の引金となる血管内皮の脱離や、腫瘍壊死因子による腫瘍の出血性壊死における血管の崩壊など、医学的に重要な研究課題でもある。神経系や免疫系では種々の場面での退縮現象としてプログラム細胞死（アポトーシス）の機構が関与していることが明らかになっているが、血管系でも臓器萎縮においてアポトーシス様の電子顕微鏡像が観察されているので、プログラム細胞死が種々の血管退縮に関与している可能性がある。しかし、血管系でプログラム細胞死が本当に起こるのか、そして起こるとすればどのように制御されるのか分かっていないため、生物学的な進展と医学的な応用の道を阻んでいる。

本論文では血管内皮細胞がプログラム細胞死を起こす事を初めて示し、培養系での実験系を樹立した。そしてこれを用いて、血管内皮細胞のプログラム細胞死をつかさどる生存因子を同定し、新しい特異的な致死因子を見いだした。

まず、血管内皮細胞の培養系から増殖因子（FGF）を除去したときに剥離してくる細胞が、プログラム細胞死を起こしているのではないかと考え、死に際してのタンパク質合成の要求や死細胞のDNAの様子を調べた。その結果、FGF除去による血管内皮細胞の死が、蛋白合成の必要なプログラム細胞死である事、さらに特徴的なDNAの断片化を伴うアポトーシスといわれる死にかたであるこ

とを示した。

次に、FGFと同様のプログラム死抑制効果を持つ生存因子がどのようなものであるかを調べた。各種増殖因子等について検索したところ、FGFのほかに、血清、発ガンプロモーター（ホルボールエステル）、グルココルチコイド等の限られた物質に限られ、通常の増殖促進因子グループとは異なった生存因子グループが識別された。そして細胞内信号伝達についても追求し、プロテインキナーゼCが関与する事を示した。

最後に、血管網が弾力的な消長を繰り返す器官である事から、特異的な致死因子が存在するはずだと考え、血管系に影響を与えそうな物質を探索した。その結果、出血性ヘビ毒に強力なプログラム細胞死誘導活性がある事を見いだした。この死は上記の増殖因子除去による場合と同様、タンパク質合成阻害剤やFGFなどによって抑制され、DNAの断片化を起こすが、さらに強力な活性の表れとして、細胞本体の断片化や短時間での死の誘導などの性質を持っていた。そして、この誘導効果はハブ、マムシ、ガラガラヘビなどの多くの出血性ヘビ毒に共通の性質であり、コブラなどの神経毒性ヘビ毒やハチ毒にはこの活性がなかった。さらに血管内皮以外の繊維芽細胞や平滑筋細胞に対しては誘導活性はなく、血管内皮細胞に特異的であることが分かった。この発見は、未だに機構の知られていないヘビ毒による出血機構を解明するのに役立つと同時に、その特異性から血管網の構築をつかさどるプログラム細胞死誘導の受容体やその本来のリガンド、そしてその信号伝達機構の解明に役立つと考

えられる。

本論文によって、血管系におけるプログラム細胞死の概念が定着し、このような致死物質などから、血管退縮の機構を解明する新しい手がかりが提供できれば幸いである。