

血液・脈管系病変関連生体分子の機能的分子機構解析

Molecular Analyses of Cellular Molecules Related with Blood Disorder and
Vascular Disease

土井 健史

大阪大学大学院薬学研究科

Takefumi DOI, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

血管内を流れ各組織を巡る血液細胞と血管(血管内皮細胞)は、常に接しているため、細胞同士あるいはそこから出される生理活性因子や血流に存在する因子によって相互に影響しあっている。血液細胞のうち血小板は、止血への関与以外にも多くの因子を放出することによりその多彩な機能を担っている。すなわち血小板と血管内皮細胞は、血管の生理機能発現に非常に重要な役割を果たしている細胞であり、これらの機能が破綻すると、血栓症や動脈硬化症など多くの病変が現れる。動脈硬化症の主な病変である粥状硬化では、その初期病変においてマクロファージ由来の泡沫細胞の蓄積が見られる。発症機構については、未だ不明な点が多く残されているが、血管内皮下における脂肪の蓄積に変性を受けた LDL が大きく関与することが明らかにされている。

私は、このような血管内周辺で働くタンパク質因子について、その機能や発現機構を解析し病態との関連や治療への応用をめざして研究を行ってきた。本研究では、特に2つの因子に注目し種々の角度から研究を展開した。1つは高脂血症から動脈硬化発症に重要な役割を果たし変性 LDL を取り込むマクロファージスカベンジャー受容体であり、もう1つは血小板(巨核球)にのみ特異的に発現し、血液凝固促進作用や血管新生抑制作用を示す CXC ケモカインとして知られている血小板第4因子(PF4)である。マクロファージスカベンジャー受容体については、構造と機能の解析から変性 LDL が結合するドメインやリガンド遊離に関与する分子機構を提案した。また、細胞内シグナルに関与するドメインや相互作用する因子の同定を行った。PF4 については主に遺伝子発現制御機構の解析を行い、血小板特異的発現に関与するシスエレメントやその配列に結合する転写因子群を同定し、血小板減少症に関与する因子の病態発現機構を提案するに至った。

本研究は、大阪大学薬学研究科で行われたものであり、今西武教授、馬場明道教授をはじめ多くの先生方に心より感謝申し上げます。