

論文審査の要旨

報告番号	総研第 646 号	学位申請者	内門 義博
審査委員	主査	谷本 昭英	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	西尾 善彦	副査 宮田 篤郎
	副査	小賤 健一郎	副査 橋口 照人

Association of Lectin-like Oxidized Low-density Lipoprotein Receptor-1 With Angiotensin II Type 1 Receptor Impacts Mitochondrial Quality Control, Offering Promise for the Treatment of Vascular Senescence

Lectin-like Oxidized Low-density Lipoprotein Receptor-1 (LOX-1)と Angiotensin II type 1 Receptor (AT1R)の受容体連関に伴うミトコンドリアダイナミクス及びマイトファジーは血管老化に重要な役割を果たす

脂質異常はミトコンドリア機能低下を誘導し、血管老化と関連することが報告されており、ミトコンドリアは Fission や Fusion のダイナミクスおよびマイトファジーにより管理され恒常性を維持している。本研究は、脂質異常に伴う酸化ストレスをミトコンドリアの質管理および Angiotensin II Type1 受容体 (AT1R) を介した質管理の制御について検討している。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- ① Vascular smooth muscle cell への oxidized Low-density Lipoprotein (ox-LDL) 投与では、ミトコンドリアは過度な fission 化を呈し、Reactive oxygen species (ROS) 産生、ミトコンドリア機能低下および細胞老化を生じた。
- ② ox-LDL 投与下での AT1R 阻害は、ミトコンドリアの過度な fission 化を抑制し、ROS 産生およびミトコンドリア機能低下、さらに細胞老化を抑制した。
- ③ ox-LDL 刺激によるミトコンドリアの fission 化やミトコンドリア機能障害には AT1R 下流の CRAF/MEK/ERK を介した Drp1 活性化が関与しており、この Drp1 の活性化は AT1R 阻害を行っても回復した。
- ④ ox-LDL 投与下での AT1R 阻害はマイトファジーを誘発し、このマイトファジーは Rab9 依存性のオルタナティブオートファジー由来であった。

本研究は、ox-LDL の受容体である LOX-1 と AT1 受容体との受容体連関によるミトコンドリア質管理低下が血管老化につながり、ミトコンドリア機能維持の重要性を示した。過去の文献では、Renin-Angiotensin System (RAS) signal とミトコンドリアダイナミクスおよび Rab9 依存性オルタナティブオートファジー由来のマイトファジーの両観点から血管老化に着目したものはない。RAS 活性化による老化の促進および非活性化による抗老化作用の分子メカニズムについて解明しており、AT1R 阻害がミトコンドリア質管理において重要であることを示した。さらに本研究の結果は、脂質代謝は正後の残余リスクの改善に繋がる可能性もある点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。