

学位授与番号	甲第 1621 号		
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日		
氏 名	龍 泰 治		
学位論文題目	Sphingosine-1-phosphate, a Platelet-derived Lysophospholipid Mediator, Negatively Regulates Cellular Rac Activity and Cell Migration in Vascular Smooth Muscle Cells (血小板由来リゾリン脂質メディエータースフィンゴシン 1 リン酸は血管平滑筋細胞において、Rac 活性および細胞遊走を負に制御する)		
論文審査委員	主 査	教 授	山 本 博
	副 査	教 授	馬 淵 宏
		教 授	吉 本 谷 博
		教 授	中 尾 眞 二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

背景：スフィンゴシン-1-リン酸(S1P)は細胞増殖、分化、運動、平滑筋収縮などの多彩な生理活性を有するリン脂質メディエーターとして近年注目されている。筆者らは S1P に対する特異的細胞膜受容体 Edg-1,3,5 を同定しその情報伝達機構を明らかにしてきた。血管中膜平滑筋細胞の内膜への遊走は、動脈硬化病変の形成や血管形成術後の再狭窄の原因として重要な過程であると考えられている。S1P は血管平滑筋細胞の血小板由来増殖因子 (PDGF) に対する化学遊走を抑制する一方、血管内皮細胞に対しては化学遊走を引き起こすことが報告されている。

目的：S1P による血管平滑筋細胞化学遊走の抑制および内皮細胞化学遊走の促進を媒介する受容体とその細胞内分子機構を明らかにする。

結果：

1. S1P は濃度依存的に PDGF による血管平滑筋細胞の化学遊走とラッフル膜形成を抑制した。
2. S1P は PDGF 受容体チロシンリン酸化は抑制せず、受容体活性化以後の過程を抑制することが示唆された。
3. 平滑筋細胞において PDGF は濃度依存的に Rac 活性を促進し、化学遊走及びラッフル膜形成は Rac 活性化に依存した。S1P は PDGF による Rac 活性化を細胞運動抑制の場合と同様の濃度依存性を以て抑制した。
4. 一方、内皮細胞では S1P は単独で化学遊走を引き起こし、Rac 活性を促進した。S1P による化学遊走も Rac 活性化に依存した。
5. 平滑筋細胞には Edg-5 と Edg-3 のみの mRNA が、内皮細胞には Edg-1 と Edg-3 のみの mRNA が検出された。
6. 平滑筋細胞に Edg-1 を強制発現させると、PDGF によって誘導される化学遊走及び Rac 活性化の S1P による抑制はかなり減弱した。一方、内皮細胞に Edg-5 を強制発現させると S1P による化学遊走の促進および Rac 活性化が抑制された。

結論： S1P による血管平滑筋細胞の遊走抑制および内皮細胞における遊走促進は、Rac 活性の抑制もしくは促進と相関しており、前者は Edg-5 を後者は Edg-1 を介していることが示唆された。Edg-5 特異的アゴニストや Edg-1 特異的アンタゴニストが新生内膜形成や血管新生の抑制に働き、動脈硬化や腫瘍血管新生に対する新たな治療手段となる可能性がある。

以上、本研究は、S1P という代表的脂質メディエーターによる血管細胞の遊走抑制・促進のメカニズムをはじめて解き明かし、成人病性血管障害の新しい克服原理を示した点で、血管生物学・医学に貢献するところ大きく、学位に値する研究と評価された。