

Thromboxane A synthase-independent production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a BLT2 ligand

松延, 武彦

<https://hdl.handle.net/2324/1441087>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



論文審査の結果の要旨

12-hydroxyheptadecatrienoic acid (12-HHT) は、トロンボキサン A₂ (TXA₂) 生成時に同時に生成される脂肪酸で、生理活性をもたない単なる副産物とみなされてきたが、近年 12-HHT が低親和性ロイコトリエン B₄ 受容体 (BLT2) の内在性リガンドであることが見い出されている。本研究において、申請者は、12-HHT の生成経路の解明を目指して、高速液体クロマトグラフィー／質量分析法 (LC-MS) を用いた 12-HHT と種々のエイコサノイドの一斉定量法を確立した。ヒト血液凝固に伴う 12-HHT の生成量は時間依存的に上昇し、その生成量は TxB₂ (TXA₂ の安定代謝産物) の生成量よりも多かった。TxB₂ の生成はトロンボキサン合成酵素 (TxAS) 阻害剤であるオグザレル処理によりほぼ完全に抑制されたが、12-HHT 生成の抑制は部分的なものであった (80-90%の抑制)。オザグレル (ozagrel) 処理による PGD₂ や PGE₂ の生成増加が観察されたが、これはプロスタグランジン H₂ (PGH₂) から PGD₂ や PGE₂ 生成経路へのシャンティングが生じたためと考えられた。また遺伝子欠損マウスの血液凝固では、12-HHT の生成がほぼ完全に消失したのに対して、12-HHT の生成は部分的にしか抑制されなかった (80-85%の抑制)。TxAS および COX-1 または COX-2 を共発現させた HEK293 細胞は、アラキドン酸添加により、TxB₂ と 12-HHT の両者を生成したが、COX-1 あるいは COX-2 を単独発現された HEK293 細胞は TxB₂ を生成しない一方で大量の 12-HHT を生成した。以上の結果から申請者は、「TxAS 依存的および非依存的な 12-HHT 生成経路が存在する」と結論づけた。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについてもおおむね満足すべき回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。