

## AGEs inhibit scavenger receptor class B type I gene expression via Smad1 in HUVECs

永田, 宙生

<https://hdl.handle.net/2324/4784482>

---

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



(別紙様式2)

氏名	永田 宙生
論文名	AGEs inhibit scavenger receptor class B type I gene expression via Smad1 in HUVECs
論文調査委員	主査 九州大学 教授 笹栗 俊之 副査 九州大学 教授 鴨打 正浩 副査 九州大学 教授 山浦 健

### 論文審査の結果の要旨

血管障害は糖尿病患者の主要な合併症かつ死因であり、終末糖化産物(AGEs)はその進展に重要な役割を果たしている。スカベンジャー受容体クラスBタイプI(SR-BI)のヒトホモログCD36およびLIMPIIアナログ-1(hSR-BI/CLA-1)は、HDLから細胞内へのコレステロール取り込みを促進する。また、内皮細胞では、HDLはhSR-BI/CLA-1を介して内皮型一酸化窒素シンターゼ(eNOS)を活性化する。そこで申請者らは、HDLを介したeNOS活性化に対するAGEsの効果を明らかにするため、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)におけるhSR-BI/CLA-1発現に対するAGEsの影響を検討した。

AGEs存在下に培養したHUVECにおけるhSR-BI/CLA-1の発現を、リアルタイムPCR、ウエスタンブロット分析、レポーター遺伝子アッセイで評価した。また、eNOS活性をSer1179部位のリン酸化で評価した。

その結果、AGEsによりhSR-BI/CLA-1の内因性発現が減少した。また、AGEsはその受容体RAGEを介してhSR-BI/CLA-1のプロモーター活性とそのmRNA発現を抑制した。さらに、hSR-BI/CLA-1プロモーター上にSmad1の結合配列を見出し、クロマチン免疫沈降法でSmad1のプロモーター領域への結合を確認した。AGE処理はSmad1の転写活性を刺激し、Smad1結合部位の変異導入によりAGEsのhSR-BI/CLA-1プロモーター活性抑制効果は消失した。HDL処理はeNOSのリン酸化を増強したが、AGEsによる前処置で阻害された。

以上より、AGEsがSmad1の転写活性を誘導し内皮hSR-BI/CLA-1の発現を抑制、HDL依存性のeNOS活性化を抑制することが明らかとなった。このことは、Smad1経路が糖尿病による内皮機能障害などの疾患に対する治療標的になる可能性を示唆した。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員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質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。