

## 論文審査の結果の要旨

氏名：中 川 優

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：単球系細胞における生体異物 benzo[a]pyrene および活性型ビタミン D<sub>3</sub>による plasminogen activator inhibitor-1 の発現誘導

審査委員：（主査） 教授 橋 本 修

（副査） 教授 石 原 寿 光                      教授 高 橋 昌 里

教授 杉 谷 雅 彦

benzo[a]pyrene (BaP) のダイオキシン受容体 (aryl hydrocarbon receptor; AhR) への結合は、細胞内に活性酸素種産生に伴う酸化ストレス増加などによる細胞傷害、発癌や動脈硬化と関係する。一方、ビタミン D のビタミン D 受容体 (vitamin D receptor ; VDR) への結合は細胞増殖・分化や炎症・免疫の調節作用を示し、また、動脈硬化性疾患の発生を抑制する。しかし、BaP/AhR 系と VD/VDR 系のクロストークについては十分に明らかにされていない。本研究は、BaP/AhR 系と VD/VDR 系のクロストークを明らかにするために、BaP 効果に対する活性型ビタミン D である 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) の影響について、ヒト単球系細胞株である U937 と THP-1 を用いて、線溶系を阻害することで血液を凝固に傾け、動脈硬化の発生に関与することが知られている plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 発現を中心に検討した。その結果、BaP 単独では PAI-1 mRNA 発現は誘導されなかったが 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の併用で効果的に誘導された。また、両者の併用は U937、THP-1 の分化誘導を促進し、酸化ストレス増強によるアポトーシスが誘導された。抗酸化剤は BaP と 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の併用による PAI-1 mRNA 発現に影響を与えなかった。このように本研究は、BaP と AhR 結合によるシグナル経路と 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の VDR 結合によるシグナル経路のクロストークが PAI-1 mRNA に影響を与えることを明らかにした。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成27年2月18日