



Senescence marker protein-30 (SMP30)
deficiency impairs myocardium induced dilation
of coronary arterioles associated with reactive
oxygen species

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-07-13 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 水上, 浩行 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000084

論 文 内 容 要 旨

しめい 氏名	永上 浩行
学位論文題名	Senescence marker protein-30 (SMP30) deficiency impairs myocardium induced dilation of coronary arterioles associated with reactive oxygen species SMP30 蛋白の欠如は活性酸素種に関連する心筋由来の冠動脈拡張を障害する
生体において冠血流は代謝性因子、神経性因子、体液性因子、血管自身の内皮や平滑筋に依存する因子など、種々の因子の修飾を受け正常心ではそれらが見事に調和し適合性を維持している。従来の基礎的検討に用いられてきた in vivo モデル、摘出灌流心モデルにおいては、これらの因子を各々独立して検討することは困難であった。そこで、心筋細胞と冠微小血管をそれぞれ分離して用いることで、冠血流調節に関わる神経性因子、血行力学的因子などを除外し、純粋な心筋代謝性因子の冠血流調節のメカニズムを検討しうるモデルを開発した。 Senescence marker protein-30 (SMP30)は抗老化蛋白として機能していることが示唆されている。そして、老化モデルとして SMP30 欠損 (KO) マウスは酸化ストレスが増加することで短命であることが知られている。Wild type (WT) マウスと SMP30-KO マウスを用い、従来我々が開発した方法によりそれぞれのマウスの心筋細胞を単離し、ペーシング刺激を施行することにより心筋の酸素消費量を増加した代謝状態を作り出した。それぞれの上清液を WT マウスから取り出した冠動脈中隔枝から作成した微小血管懸垂モデルに添加することにより冠血管での収縮・拡張反応を計測した。 ペーシング刺激によって心筋細胞の酸素消費量が増加することにより過酸化水素が生じる。WT マウスと比較して SMP30-KO マウスでより多量の過酸化水素が産生された。ペーシング刺激した上清は冠血管を拡張させる反応を引き起こすが、SMP-30KO マウスでの血管拡張は WT マウスと比較して低下していた。カタラーゼを上清に加えると WT マウスでは血管拡張が消失し、SMP30-KO マウスでは血管収縮に転じた。その血管収縮はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬であるオルメサルタンにより抑制された。そのことから、SMP-30 はアンジオテンシンの増大と、心筋細胞からの過酸化水素の放出に関与し、心筋細胞による冠血管の調節機構に重要な働きを担っていることが明らかになった。 冠循環における代謝性冠血流調節機構の本体を明らかにし、加齢に伴う代謝性冠血流調節機構の破綻機序を解明することで、心不全の予防や、生活習慣病における冠血流維持・心筋保護の治療戦略に新たな視点でアプローチできるものと考えている。	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。