



Senescence marker protein 30 has a cardio-protective role in doxorubicin-induced cardiac dysfunction

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-07-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 巽, 真希子 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000088

論文内容要旨

しめい 氏名	たつみ まきこ 翼 真希子
学位論文題名	Senescence marker protein 30 has a cardio-protective role in doxorubicin-induced cardiac dysfunction ドキシソルビシン心筋症に対する SMP30 の心保護効果の検討
<p>背景:本研究では、ドキシソルビシン心筋症における Senescence marker protein 30 (SMP30) の抗酸化および抗アポトーシス効果による心保護作用について検討を行った。方法および結果: SMP30 遺伝子欠損マウス (SMP30KO)、野生型マウス (WT)、α-myosin heavy chain プロモーターを用いて我々が作成した SMP30 心筋特異的過剰発現マウス (SMP30TG) に対して、生理食塩水 (生食群) またはドキシソルビシン(DOX 群)の腹腔内への単回投与を行った。それぞれ5日目に心エコーによる心機能評価を行った後、心臓を採取し検討を行った。左室駆出率は生食群と比較し DOX 群で WT、SMP30KO で低下していたが、SMP30TG では変化を認めなかった。Elastica-Masson 染色による組織学的な線維化の評価では、ドキシソルビシン投与によりいずれのマウスでも線維化は強く認められたが、DOX 群において WT に比べて SMP30KO の線維化率は高く、また SMP30TG では低下していた。心筋組織に dihydroethidium による蛍光染色を行ったところドキシソルビシン投与により発現した活性酸素種は、WT に比べて SMP30KO で有意に多く、また SMP30TG では有意に少なかった。8-hydroxy-2'-deoxyguanosine 免疫染色による陽性核の割合は、生食群と比べると DOX 群ではいずれのマウスでも増加しており、DOX 群においては WT に比べ SMP30KO で有意に高く、SMP30TG では WT に比べて低かった。次に Western blot 法により細胞内シグナル伝達の評価を行った。Bax/Bcl-2 比は、生食群と比べ DOX 群の WT、SMP30KO で有意に増加しており、DOX 群においては、WT と比べると SMP30KO でより高く、SMP30TG では低かった。c-Jun N-terminal kinase のリン酸化活性は、生食群と比較すると DOX 群ではいずれのマウスでも高く、また DOX 群においては WT と比較して SMP30KO では有意に高く、SMP30TG では有意に低かった。以上のことから、ドキシソルビシン投与後においては SMP30KO では WT と比較し、左室収縮力の低下、線維化の拡大、活性酸素種の増加およびアポトーシスシグナルの活性化を認めた。一方、SMP30TG では心臓への SMP30 遺伝子の選択的高発現によりドキシソルビシンに対するこれらの心筋への影響が抑制された。</p> <p>結語:本研究では SMP30 は、抗酸化および抗アポトーシス作用によりドキシソルビシン心筋症に対しての心保護効果を有することが示唆された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成25年12月10日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 巽 真希子

学位論文題名

Senescence marker protein 30 has a cardio-protective role in doxorubicin-induced cardiac dysfunction

本論文は、抗癌薬ドキソルビシンで誘発される心筋症に対し、senescence marker protein 30 (SMP30)が保護効果を示すかを、SMP30 欠損および過剰発現マウスを用いて調べたものである。ドキソルビシンを腹腔内に単回投与し、5日後に心機能を評価し、また心臓を摘出して組織および蛋白発現量を調べた。心機能は、ドキソルビシンにより、ワイルドタイプと SMP30 欠損マウスで低下したが、SMP30 過剰発現マウスでは低下しなかった。心臓の線維化を調べると、SMP30 欠損マウスで強く線維化していたが、SMP30 過剰発現マウスでは線維化していなかった。ドキソルビシンによる活性酸素種の産生量は、SMP30 欠損マウスで最も多く、SMP30 過剰発現マウスで最も少なかった。ドキソルビシンによる心筋のアポトーシスも SMP30 欠損マウスで最多で、SMP30 過剰発現マウスでは少なかった。細胞内シグナルを調べると、SMP30 欠損マウスでは、ドキソルビシンによりカスパーゼ3の活性化が高く、プロアポトーシス蛋白である Bax 発現が最多で、抗アポトーシス蛋白である Bcl-2 発現は低下していた。一方、SMP30 過剰発現マウスではそれらが逆の様相を呈していた。MAP キナーゼの下流に存在する SNPK/JNK によるリン酸化は、SMP30 欠損マウスで増加し、SMP30 過剰発現マウスで減少していた。Akt および p38MAP キナーゼによるリン酸化には変化がなかった。これらの結果から、SMP30 は、ドキソルビシン誘発性心筋症に対し、保護効果を持つことが分かった。SMP30 という未知の分子に着目して行った研究で、ドキソルビシン心筋症で産生される活性酸素種に対し、抗酸化作用を持つ SMP30 が保護作用をするという治療に結びつく可能性のある新しい結果が得られた。博士論文としてふさわしいと判断する。

論文審査委員

主査	木村純子
副査	横山 斉
副査	勝田 新一郎