



Senescence marker  
protein-30欠乏は虚血時血管新生を障害する

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2015-10-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山内, 宏之 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000134">https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000134</a>

## 論 文 内 容 要 旨

しめい 氏名	やまうち ひろゆき 山内 宏之
学位論文題名	Senescence marker protein-30 deficiency impairs angiogenesis under ischemia in aging (加齢に伴う Senescence marker protein-30 の欠乏は虚血時の血管新生を障害する)
<p>【背景】加齢は、虚血に伴う血管新生を障害する因子の一つであることが報告されているが、その機序は不明な点が多い。哺乳類において Senescence marker protein-30 (SMP30) は加齢とともに減少する蛋白であり、SMP30 が欠損したマウスは、野生型 (WT) マウスと比較して酸化ストレスが増加し、短命であることが知られており、老化モデルとされている。そこで我々は虚血時血管新生に SMP30 の欠乏がどのように影響するかを明らかにするため、SMP30 knockout (KO) マウスを用い検討した。【方法・結果】SMP30 KO マウスおよび WT マウスの左側大腿動脈を結紮し、下肢の血流を結紮前、結紮直後、1 日後、7 日後、10 日後、14 日後でそれぞれレーザードップラー血流計を用いて評価した。血流回復の評価に結紮した左下肢 (虚血側) と結紮しなかった右下肢 (健側) の比を用いた。血流回復は SMP30 KO マウスでは WT マウスに比べ抑制されていた。また、結紮 14 日後のマウスから下肢骨格筋を採取し、毛細血管の発達状況を CD31 免疫染色にて評価したところ、CD31 発現陽性細胞数は SMP30 KO マウスでは WT マウスに比べ少なかった。下肢骨格筋の VEGF、リン酸化 eNOS、リン酸化 Akt を評価したところ、いずれも SMP30 KO マウスでは WT マウスに比べ低かった。次に、マウスの大動脈における L-arginine 刺激による NO 産生能、グルタチオン (GSH)、酸化型グルタチオン (GSSG)、NADPH oxidase 活性、活性酸素を評価した。NO 産生能および GSH/GSSG 比は SMP30 KO マウスでは WT マウスに比べ低く、NADPH oxidase 活性、活性酸素産生は SMP30 KO マウスでは WT マウスに比べ高かった。【結語】SMP30 の欠乏は NADPH oxidase 活性の上昇に関連した酸化ストレスの増加を来し、eNOS 活性を低下させ、虚血時の血管新生能を低下させることが示された。本研究は、加齢に伴う SMP30 の減少が、虚血による側副血行路の発達に影響を及ぼしている可能性を示すものであり、加齢心において SMP30 減少と関連した酸化ストレスを軽減することで、虚血による心筋障害が軽減される可能性を示唆する。</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27年6月30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 山内宏之

学位論文題名 Senescence marker protein-30 deficiency impairs  
angiogenesis under ischemia

(Senescence marker protein-30 の欠乏は虚血時の血管新生を障害する)

本論文では、加齢が血管新生を遅延させる機序を調べるため、老化標識蛋白質 Senescence marker protein-30 (SMP30) 欠損マウスを用いて、左後肢の大動脈を結紮して虚血にし、その後0日、1日、7日、10日、14日にレーザー・ドップラー血流計で血管新生の度合いを調べた。野生型マウス対照群に比べ SMP30 欠損マウスで血管新生を示す皮下の血流回復が明らかに遅延していた。この機序を調べた結果、SMP30 欠損マウスの大動脈では野生型に比べ、NADPH オキシダーゼ活性、活性酸素産生量が高く、逆に総チオール基、グルタチオン、酸化型グルタチオンなどの量や、一酸化窒素(NO)産生能が低下していた。さらに SMP30 欠損マウスの腓腹筋では、血管新生に関与する血管内皮増殖因子(VEGF)、リン酸化 Akt, eNOS およびリン酸化 eNOS の蛋白質発現量の低下が見られた。これらのことから、加齢による血管新生の障害には酸化ストレスが関与しており、SMP30 は血管再生に重要な機能を担うと結論した。本論文には今後の臨床研究、基礎研究につながる有益な新知見が含まれており、学位論文にふさわしいと判断する。

論文審査委員

主査 木村純子  
副査 勝田新一郎  
副査 高瀬信弥