

論文内容要旨

しめい 氏名	みうら しゅんすけ 三浦 俊輔
学位論文題名	Mitochondrial-targeted antioxidants improve age-related collateral development with ischemia via p53 and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (ミトコンドリア標的抗酸化剤は p53、PGC-1 α を介し、加齢に伴う虚血後の側副血行路発達不良を改善する)
<p>【背景】加齢は虚血に伴う側副血行路の発達を阻害する重要な因子である。年齢に伴い増加する活性酸素もまた、側副血行路の発達障害に寄与すると考えられているが、その機序は未だ不明な点が多い。そこで、私たちはミトコンドリアが活性酸素の主な産生源であることに注目し、加齢に伴う下肢虚血後の側副血行路の発達障害において、ミトコンドリア由来活性酸素がどのように働いているのかを明らかにするため、加齢マウスを用い以下の実験を行った。【方法・結果】加齢マウス（80 週令）を無作為に 2 群に分け、ミトコンドリア由来活性酸素除去剤である MitoTEMPO (180 μg/kg/日 28 日間)投与群、生理食塩水投与群とし、それぞれ浸透圧ポンプにて皮下投与した。また、同様に若年マウス（8 週令）に生理食塩水を皮下投与した。薬剤投与開始後、7 日目に片側の大腿動脈を結紮し、結紮直前、結紮直後、結紮後 1 日目、7 日目、14 日目、21 日目の下肢血流をレーザードップラー法にて評価した。虚血後下肢血流回復及び毛細血管密度は若年マウスと比較し、加齢マウスで低下しており、MitoTEMPO 投与加齢マウスにおいて改善を認めた。ミトコンドリア DNA 障害は加齢マウスの骨格筋において高度であり、MitoTEMPO の投与により抑制された。結紮後 2 日目の虚血骨格筋において MitoTEMPO 投与は加齢マウスの p53 発現を抑制し、Bax/Bcl-2 発現比を低下させ、HIF-1 α 及び VEGF の発現を促進した。結紮後 21 日目の虚血骨格筋において MitoTEMPO 投与は peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α) 及びその転写因子である estrogen-related receptor α (ERR α)、nuclear respiratory factor (NRF)-1 の発現を温存した。ヒラメ筋から抽出したミトコンドリアの呼吸調節率は非虚血及び虚血 2 日目においては若年マウス、加齢マウス、MitoTEMPO 投与加齢マウスの 3 群において有意差を認めなかったが、虚血 21 日目においては加齢マウスで有意に低下した。【結論】本研究により加齢マウスに対するミトコンドリア由来活性酸素の除去が p53 の抑制、PGC-1 α の保持を介し、虚血後の側副血行路の回復を促すことが示唆された。</p>	

学位論文審査結果報告書

平成 29 年 1 月 25 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 三浦 俊輔 (循環器内科学講座)

学位論文題名 『Mitochondrial-targeted antioxidants improve age-related collateral development with ischemia (ミトコンドリア標的抗酸化薬は加齢に伴う虚血後の側副血行路発達不良を改善する)』

加齢に伴って増加する活性酸素は側副血行路の発達を阻害すると考えられているが、その分子メカニズムには不明な点が多い。そこで本研究では、活性酸素の主な産生源であるミトコンドリアに着目し、ミトコンドリア標的抗酸化薬 MitoTEMPO が加齢マウスの下肢虚血後の側副血行路発達阻害を抑制し得るかを検討した。

その結果、加齢マウスにおける虚血後下肢の血流回復や毛細血管密度は若年マウスと比較して低下しており、MitoTEMPO 投与により改善することが明らかになった。また加齢マウス下肢骨格筋における過酸化酸素濃度やミトコンドリア DNA 傷害は若年マウスと比較して増加しており、MitoTEMPO 投与により抑制された。さらに、これらの変動は、p53, PGC1 α , ERR α 及び NRF1 等の分子群の発現変化と相関していた。

本研究は加齢虚血マウスモデルを用いて、ミトコンドリア由来活性酸素の除去が副血行路の形成を回復させることを示唆したものであり、学位授与に相応しいと考えられる。

論文審査委員

主査 千葉 英樹

副査 佐戸川 弘之

副査 坂本 多穂