

BubR1 insufficiency impairs angiogenesis in aging and in experimental critical limb ischemic mice

岡留, 淳

<https://hdl.handle.net/2324/1931756>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：岡留 淳

論 文 名：BubR1 insufficiency impairs angiogenesis in aging and in experimental critical limb ischemic mice

(重症虚血肢モデルマウスにおける BubR1 の発現低下による血管新生能の減弱)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】BubR1 (budding uninhibited by benzimidazole-related 1) は有糸分裂における染色体の分離不全と異数体形成を防ぐ紡錘体形成チェックポイント機構において重要な役割を担う分子の一つである。BubR1 の発現が通常より 10%まで低下したマウスは、早期より老化の表現型を示すことが明らかにされているが、血管疾患や血管新生において BubR1 が果たす役割は、これまで明らかにされていない。血管新生における BubR1 の影響を評価する目的で、我々は 15%程度まで BubR1 の発現を低下させた、外観上は異常を示さないマウス (*BubR1*^{L/-}) を作製し、検討を行った。

【方法】血管新生における BubR1 の役割を明らかにするために、我々は週齢を揃えた *BubR1*^{L/-}および野生型 (*BubR1*^{+/+}) マウスを用いて、虚血肢モデルを作製し、実験に使用した。血管新生における BubR1 の病理学的影響を評価する目的で、我々は虚血肢を誘導するための手術前後での血流を評価し、典型的な血管新生因子の発現を vivo と vitro において評価した。

【結果】*BubR1*^{+/+}マウスにおいては、虚血導入後の下肢の血流は徐々に回復し、手術 14 日後には約 80%まで回復を認めた。一方で、*BubR1*^{L/-}マウスにおいては、約 30%までの回復にとどまった ($p<0.01$)。手術 14 日後の *BubR1*^{L/-}マウスの大腿、下腿筋においては、組織学的に再生筋繊維、肉芽組織、炎症細胞の浸潤が、*BubR1*^{+/+}マウスのそれに比べ、著明であった。*BubR1*^{+/+}マウスは、虚血導入後 14 日間で下肢の脱落は認めなかったが、*BubR1*^{L/-}マウスにおいては、約 70%で下肢の脱落を認めた ($p<0.05$)。*BubR1*^{L/-}マウスにおける、虚血肢側の下腿筋内の血管内皮増殖因子 (VEGF; vascular endothelial growth factor) 蛋白の発現は、*BubR1*^{+/+}マウスに比べ、有意に低下していた ($p<0.05$)。また、BubR1 を標的とした si RNA を導入したヒト大動脈平滑筋細胞 (hAoSMC) を用いて、低酸素条件下での VEGF 蛋白の発現を si RNA 非導入群と比較したところ、si RNA を導入した hAoSMC 群において VEGF 蛋白の発現は有意に低下していた ($p<0.01$)。また、虚血導入後の下肢において、*BubR1*^{L/-}マウスは *BubR1*^{+/+}マウスに比べ、低酸素誘導因子 (HIF1 α ; hypoxia inducible factor-1 α) 蛋白の発現に有意な低下を認めた ($p<0.05$)。

【考察】BubR1 の発現低下は、虚血誘導後の下肢において、血管新生を減弱させ、下肢の脱落をもたらした。BubR1 は重要な血管新生因子であり、虚血肢の治療にお

いて有用なものとなる可能性が示唆された。我々は、これらの結果を 2017 年に Journal of Vascular Surgery 誌に報告した。