

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

岡留, 淳

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

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



(別紙様式2)

氏名	岡留 淳
論文名	BubR1 insufficiency impairs angiogenesis in aging and in experimental critical limb ischemic mice
論文調査委員	主査 九州大学 教授 塩瀬 明 副査 九州大学 教授 筒井 裕之 副査 九州大学 教授 中山 敬一

論文審査の結果の要旨

【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、申請者らは 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、筆者らは週齢を揃えた *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、申請者ら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。

以上の実験結果はこの方面の研究に新知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験結果等について説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容およびこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格とした。