

BUBR1 Insufficiency Is Correlated with eNOS Reduction Experimentally In Vitro and In Vivo, and in Gastric Cancer Tissue

川久保, 英介

<https://hdl.handle.net/2324/2556287>

出版情報：九州大学, 2019, 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）



(別紙様式2)

氏名	川久保 英介
論文名	BUBR1 Insufficiency Is Correlated with eNOS Reduction Experimentally <i>In Vitro</i> and <i>In Vivo</i> , and in Gastric Cancer Tissue
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中村 雅史 副査 九州大学 教授 康 東天 副査 九州大学 教授 小野 悦郎

論文審査の結果の要旨

【背景】紡錘体形成チェックポイント機構の一つであるBubR1 (budding uninhibited by benzimidazole-related 1)と内皮型一酸化窒素合生酵素eNOS(endothelial nitric oxide synthase)は、加齢や血管新生に関係している。今回、申請者らは、BubR1発現の抑制がeNOS発現に与える影響について、細胞モデル、動物モデル、およびヒト胃癌組織を用いて検討した。

【方法】加齢によるBubR1とeNOSの発現変化を調べるため、申請者らはまず、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC: human umbilical vein endothelial cell)を継代培養した。次にsiRNAを用いてBubR1の発現を抑制した時の、eNOSおよびリン酸化eNOS(p-eNOS)の発現を調べた。加えて、野生株マウス(BubR1+/+)とBubR1低発現マウス(BubR1L-/-)におけるeNOSタンパク発現および環状グアノシン-リン酸(cGMP: guanosine 3', 5' cyclic monophosphate)量を比較した。BubR1およびeNOSの発現量はヒト胃癌組織においても計測した。

【結果】BubR1およびeNOSの発現量は、継代を重ねたHUVECおよびBubR1 siRNAを導入したHUVECにおいて有意に低下していた。しかし、p-eNOS発現量には有意差を認めなかった。また、BubR1L-/-マウスではBubR1+/+マウスと比較して有意にeNOSタンパク量およびcGMP生成量が低下していた。また、BubR1低発現ヒト胃癌組織ではeNOS発現が認められなかった。

【考察】以上の結果からBubR1の発現低下がeNOSリン酸化とは異なる経路でeNOSの発現を低下させることが示唆された。

これらの結果は、加齢におけるeNOSの役割解明に資する結果と考えられた。

本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績など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及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。