

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 本 田 早 潔 子

主論文 1 編

Cellular senescence promotes endothelial activation through epigenetic alteration, and consequently accelerates atherosclerosis.

Scientific Reports 11(1):14608, 2021

審 査 結 果 の 要 旨

血管の老化と動脈硬化などの老化関連疾患は密接に関わっていると考えられているが、その直接的な関連を示した報告はほとんどない。また血管内皮細胞の老化が動脈硬化の進展にどのような役割を果たすのか、そしてそのメカニズムについてはほとんど解明されていない。本研究の目的は、動脈硬化の進展における血管内皮細胞老化の役割の解明である。

申請者らはまず Tie-2 promoter 制御下にテロメア保護タンパクである TERF2 の dominant negative 変異体を過剰発現させたマウスを作製し、動脈硬化モデルマウスである ApoE-KO マウスと交配した ApoE-KO/TERF2DN-Tg マウスを作製した。2 週間の高コレステロール食負荷を行った後に enface 解析を行ったところ、このマウスで動脈硬化プラークが増大していた。また VE-Cadherin プロモータを用いた ApoE-KO/TERF2DN-Tg マウスも作製したがその結果も同様であった。

次に申請者らはヒト培養血管内皮細胞を用いて老化血管内皮細胞を作製した。弱い炎症刺激を加えたところコントロールと比較し VCAM-1 発現が誘導され、炎症刺激後に単球の接着が有意に上昇していた。この結果から老化血管内皮細胞は炎症刺激に対し過敏となっていることが示された。またその結果に NO が関与しているかを検討するために NO 産生酵素阻害薬である L-NAME を加えて同様の実験を行ったが VCAM-1 の誘導や単球接着はやはり亢進していた。

NF- κ B は接着因子などの発現を誘導する転写因子であるが、NF- κ B 阻害薬であるヘレナリンを用いて接着因子の発現を検討したところ、老化血管内皮細胞での炎症性 VCAM-1 発現誘導の亢進は完全にキャンセルされた。NF- κ B の核内移行には若い細胞と比較し有意な差はなく、炎症刺激による NF- κ B の活性化にも差はなかった。しかし NF- κ B の VCAM-1 プロモータ領域への結合が老化血管内皮細胞で上昇していた。また VCAM-1 プロモータ領域でクロマチンの開放を制御するヒストンのメチル化が亢進しており、この結果から老化血管内皮細胞では VCAM-1 プロモータ領域のクロマチンが開放状態となることで NF- κ B が結合しやすくなっていることが示された。

さらに申請者らはマウスに 8 週間の高コレステロール食負荷を行い、動脈硬化の更なる評価を行ったところ、ApoE-KO/TERF2DN-Tg マウスではプラークエリアの増大のみでなくプラークへのマクロファージ浸潤も増加し、プラーク内の壊死性コアも増大していることが分かった。この結果から血管内皮細胞の老化が初期の段階から動脈硬化を加速させ、進展した段階ではプラーク特性に影響を与えることが示された。また 2 週間の段階でのプラーク表面の VCAM-1 の発現は亢進しており、血管内皮細胞では炎症性が亢進し VCAM-1 の発現誘導が増強され単球接着・マクロファージの動員が促進され動脈硬化が進展すると考えられた。

以上が本論文の要旨であるが、血管内皮細胞の老化が動脈硬化を進展させ、またそのメカニズムの一端を明らかにした点で、医学上価値のある研究と認める。

令和 3 年 12 月 16 日

審査委員 教授 榎 村 敦 詩 ㊟

審査委員 教授 佐 和 貞 治 ㊟

審査委員 教授 田 中 秀 央 ㊟