福島県立医科大学 学術機関リポジトリ

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY

Title	Coronary Artery Spasm Related to Thiol Oxidation and Senescence Marker Protein-30 in Aging(内容要旨)
Author(s)	山田, 慎哉
Citation	
Issue Date	2013-09-25
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/588
Rights	This thesis/dissertation is modified from "Antioxid Redox Signal. 2013 Oct 1;19(10):1063-73. doi: 10.1089/ars.2012.4903. © 2013, Mary Ann Liebert, Inc." with permission.
DOI	
Text Version	ETD

This document is downloaded at: 2024-04-24T19:19:11Z

Fukushima Medical University

論 文 内 容 要 旨

氏名（しめい）	やまだ　しんや 山田　慎哉
学位論文題名	Coronary Artery Spasm Related to Thiol Oxidation and Senescence Marker Protein-30 in Aging. (加齢に伴う thiol 酸化と senescence marker protein-30 は冠攣縮発生に関与する)

加齢は、虚血性心疾患の増悪因子の一つである。冠攣縮性狭心症においては、血管平滑筋へのカルシウム流入やカルシウム感受性を抑制することが治療の主体となる。しかし、加齢に伴い、従来の治療薬による効果が不十分な難治例を経験することがある。その要因のひとつに酸化ストレス亢進の関与が示唆されているが、酸化ストレス亢進が関与する冠血管攣縮の詳細なメカニズムは明らかではない。哺乳類においては、加齢に伴い諸臓器での抗老化蛋白(SMP30)の発現低下を認め、その欠損マウスは老衰により早期に死亡することが知られている。このマウスにおいては、NADPH オキシダーゼの活性亢進による活性酸素種の産生増加を認める。今回の研究では、SMP30 欠損マウスを用いて酸化ストレスによる血管内皮細胞の thiol 酸化と冠血管攣縮の発生機構について検討した。

SMP30 欠損マウスの冠動脈または大動脈では、野生型マウスと比較し活性酸素や過酸化水素の産生が亢進し、内因性の一酸化窒素合成酵素阻害物質(ADMA)の産生も亢進していた。一方で、生体における主要な抗酸化物質である還元型グルタチオン量は減少し、酸化型グルタチオンのレベルが上昇していた。この酸化ストレスの亢進は、血管内皮型一酸化窒素合成酵素のグルタチオニル化を介して血管拡張作用を有する一酸化窒素の産生障害を惹起した。その結果、血管内皮依存性血管拡張物質であるアセチルコリンの投与にて冠血管の一過性虚血性過剰収縮が誘発された。この一連の反応は thiol 還元剤である dithiothreitol の前投与によって予防することが可能であった。これより、酸化ストレスの亢進は血管内皮細胞においてグルタチオニル化を促進し、一酸化窒素産生の低下および冠血管攣縮に関与している可能性が示唆された。冠攣縮性狭心症は心臓突然死の重要な一因であるが、既存の血管拡張薬に抵抗性の冠血管攣縮において、酸化ストレスを抑制することの重要性が示された。酸化ストレスによる冠血管攣縮の発生機構について未だ不明な点も多いが、本研究は冠攣縮性狭心症の治療および予防に有益な新知見となると考える。

※日本語で記載すること。１２００字以内にまとめること。