

氏 名 多田 裕子  
学位の種類 博士 (医学)  
学位記番号 甲第399号  
学位授与年月日 平成25年3月21日  
審査委員 主査 教授 浦野 健  
副査 教授 竹下 治男  
副査 教授 織田 禎二

## 論文審査の結果の要旨

血管中膜の石灰化は、高齢者や糖尿病・腎不全患者の動脈硬化性病変として特徴的に見られ、臓器虚血の危険因子である。その原因には、終末糖化産物 (Advanced Glycation End Products、以下AGEs) や酸化ストレスの関与が示唆されている。申請者は、ラット大動脈平滑筋細胞株 A7r5 細胞を用いて AGEs による酸化ストレスを介した石灰化促進機序を詳細に検討した。

- 1) AGE2 および AGE3 の培養液への添加により細胞の石灰化を認めた。
- 2) AGE3 の培養液への添加により ①骨芽細胞マーカー遺伝子 (*Runx2*、*Osteopontin* および *Osteocalcin*) の mRNA レベルでの発現誘導、②活性酸素産生の指標である 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の産生増強、および ③酸素からスーパーオキシドを産生する NAD(P)H オキシダーゼの構成タンパク質である Nox-1、Nox-4 および p22<sup>phox</sup> の mRNA レベルでの発現誘導を確認した。
- 3) Nox-4 および p22<sup>phox</sup> に対する siRNA 導入により、① AGE3 による細胞の石灰化を抑制し、さらに② AGE3 で誘導された骨芽細胞マーカー遺伝子群の mRNA レベルでの発現抑制を確認した。

以上から、血管平滑筋細胞株における AGEs による石灰化には、骨芽細胞様細胞への形質転換と NAD(P)H オキシダーゼを介した酸化ストレスの亢進が関与していることが示された。AGEs による新たな血管中膜の石灰化機序の一端を明らかにしたばかりではなく、酸化ストレス阻害による薬物療法への可能性を示した研究と考えられる。