

氏名	祝 炳 華
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2286号
学位授与の日付	平成12年11月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科脳統御医科学系専攻
学位論文題目	Effects of Aging and Blood Pressure on the Structure of the Thoracic Aorta in SAM Mice: A Model of Age-associated Degenerative Vascular Changes (SAMマウスの胸部大動脈構造に及ぼす加齢と血圧の影響: 加齢に伴う血管の退行性変化のモデル)
論文調査委員	(主査) 教授 北 徹 教授 篠山重威 教授 笹井芳樹

### 論 文 内 容 の 要 旨

加齢に伴う血流力学及び代謝の変化は、ヒト血管の退行性変化を促進すると考えられる。加齢に伴い収縮期血圧や脈圧は増加し、LDL コレステロールの上昇や LDL コレステロールの低下が認められる。一方、血管の加齢のみによる変化、すなわち高血圧や高脂血症による変化から区別できる変化について興味を持たれている。実験動物として広く用いられるマウスは、ラット、ウサギ、サルと異なり、高血圧や高脂血症がほとんど自然発症せず、血管の加齢過程を研究するのに有用なモデルになる考えられるが、これまでマウスの大動脈壁の形態学的な加齢変化を観察した報告はない。老化促進モデルマウス(SAM)は学習・記憶障害、骨粗鬆症など様々な老年性疾患のモデルマウスとして広く用いられている。本研究では、老化促進を示す短寿命の SAMP11 及び対照の SAMR1 系統マウスを用いて、胸部大動脈の加齢変化について形態学的に検討した。

SAMP11 雄マウス、3カ月、6カ月、9カ月、12カ月齢および SAMR1 雄マウス3カ月、6カ月、9カ月、12カ月、24カ月齢を用いた。血圧、心拍数は tail-cuff 法で計測した。マウスをネンブタール麻酔後、10%中性ホルマリンで灌流固定し(12.1ml/分)、胸部大動脈を摘出した後更に48時間10%中性ホルマリンで後固定した。組織はパラフィン包埋後薄切片、hematoxylin-eosin, elastica-van Gieson, Congored, Sudan III 染色を行った。光学顕微鏡下に組織の加齢変化を観察し、さらに画像解析装置(LUZEX3U)を用いて動脈壁の厚さ、平滑筋細胞数及び血管直径について形態計測を行った。大動脈超微構造の加齢変化は、マウスを2.5% glutaraldehyde 及び2% paraformaldehyde で同様に灌流固定し、定法に従い超薄切片を作製後、透過型電子顕微鏡下に観察した。

加齢に従い SAMR1, SAMP11 両系統マウスは大動脈壁が著明に肥厚し、中膜平滑筋細胞は有意に減少した。組織学的には弾性繊維の分枝、断裂、乱れや、コラーゲン細繊維の増加、平滑筋細胞の肥大が観察された。いずれの大動脈組織の加齢変化も、SAMP11 マウスでは SAMR1 マウスに比べて早い時期(9カ月齢)に出現し増強されることが認められた。これまでの同系統マウスの、培養線維芽細胞を用いた試験管内加齢の促進機構についての実験から得た結果と同様に、大動脈組織においても SAMP11 マウスの中膜平滑筋細胞の老化促進が認められたことは、老化過程の進行速度を制御する細胞内機構の存在を強く示唆する。加齢に従い大動脈の直径は、SAMR1 マウスでは漸増したのに対して、SAMP11 マウスでは12カ月齢では有意に狭小化した。収縮期血圧は SAMP11 マウスの12カ月齢で著明に上昇したが、9カ月齢までは変化しないことから、これらの SAMP11 マウス大動脈組織の加齢変化の促進は高血圧によるものではないと考えられた。

当研究により、マウス胸部大動脈組織の加齢変化が明らかになった。さらに個体の老化促進を示す SAMP11 マウスでは大動脈組織の老化促進が認められた。今後当モデル動物を用いた、大動脈組織における加齢に伴う遺伝子発現の変化とその機構に関する研究が、大動脈組織の加齢及び老化促進の機構を解明するための重要な情報を与えてくれる事が期待される。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では短寿命で老化促進を示すマウス系統である SAMP11 と対照の SAMR1 系統マウスを用いて、胸部大動脈の加齢変化が組織学および形態計測学的に検討された。

加齢に伴う大動脈組織学的変化では SAMR1, SAMP11 の両系統とも(1)大動脈壁が著明に肥厚し、(2)中膜平滑筋細胞が有意に減少すること、(3)中膜平滑筋細胞が肥大し、(4)細胞外基質のコラーゲン細繊維が増加すること、(5)弾性繊維に分枝、断裂、走行の乱れが生じることが明らかにされた。以上に述べた大動脈の加齢変化のいずれも SAMP11 は SAMR1 マウスに比べて若齢で程度も強く現れる。一方、大動脈の直径変化に関しては、SAMR1 マウスでは加齢に伴い漸増するが、SAMP11 マウスでは12カ月齢で有意に狭小化する。収縮期血圧に関しては SAMR1 マウスでは加齢に伴う変化を示さないが、SAMP11 マウスは9カ月齢までは変化しないものの12カ月齢で有意に上昇することが明らかになった。これら SAMP11 マウスに認められる大動脈組織を構成する中膜平滑筋細胞の加齢変化の促進は、高血圧によるものでなく、何らかの細胞に内在する機構によること、さらに同系統の大動脈内腔の狭小化は血圧の上昇と中膜弾性板の障害によることが考察された。

以上の研究は、大動脈組織の加齢変化に関する遺伝学的な機構の解明に貢献し、ヒトの大動脈の老化機構に関する研究に寄与するところが多い。従って本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお本学位申請者は、平成12年10月24日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。