

67 Sirt7 による血管病変制御機構の解明

泉家 康宏

【目的】我々はサーチュインのひとつである Sirt7 が心筋梗塞後の創傷治癒において重要な分子であることを報告してきた。しかしながらこれまで Sirt7 の血管疾患における役割は全く検討されていない。今回 Sirt7 の血管病変形成における役割を検討し、その分子機序解明を行った。

【方法】*Sirt7* ノックアウト (*Sirt7* KO) マウスと野生型 (WT) マウスに対し、動脈硬化モデル、腹部大動脈瘤モデル、大腿動脈ワイヤー障害モデルを作製し病変形成の程度を検討した。また WT マウスと *Sirt7* KO マウスから初代培養平滑筋細胞を採取し、増殖刺激後の細胞応答を比較検討し、さらにその分子機序の解明を行った。

【結果】高脂肪食負荷後の動脈硬化巣は *ApoE* KO マウスと比較して *Sirt7* と *ApoE* のダブルノックアウト (DKO) マウスで有意に減少していた。腹部大動脈瘤モデルにおいても同様に、動脈瘤の直径と病変部の炎症性サイトカインの発現は DKO マウスで有意に減少した。ワイヤー障害後の内膜/中膜比は *Sirt7* KO マウスで有意に小さく新生内膜の形成の抑制が認められた。血清刺激による細胞増殖、遊走は *Sirt7* KO マウス由来の平滑筋細胞で有意に減弱した。*Sirt7* KO マウス由来の血管平滑筋細胞では CDK2 や CyclinA/E などの細胞周期制御タンパクの発現が著明に減弱していた。CDK2 を負に制御する miRNA290-295 の発現は *Sirt7* KO マウス由来の血管平滑筋細胞で発現が有意に上昇していた。

【結論】Sirt7 は細胞周期調節因子を介して血管平滑筋の機能を制御することにより、血管障害後の病変形成に寄与することが明らかになった。Sirt7 の発現制御が加齢に伴う血管疾患の新規治療手段となりうる可能性が示唆された。

Sirt7 は細胞周期調節因子を介して血管平滑筋の機能を制御することにより、血管障害後の病変形成に寄与する

