

【背景】 BubR1 (budding uninhibited by benzimidazole-related 1) は有糸分裂における染色体の分離不全と異数体形成を防ぐ紡錘体形成チェックポイント機構において重要な役割を担う分子の一つである。BubR1 の発現が通常より10%まで低下したマウスは、早期より老化の表現型を示すことが明らかにされているが、血管疾患や血管新生においてBubR1 が果たす役割は、これまで明らかにされていない。血管新生におけるBubR1 の影響を評価する目的で、我々は15%程度までBubR1 の発現を低下させた、外観上は異常を示さないマウス (*BubR1^{L/-}*) を作製し、検討を行った。

【方法】 血管新生におけるBubR1 の役割を明らかにするために、我々は週齢を揃えた *BubR1^{L/-}* および野生型 (*BubR1^{+/+}*) マウスを用いて、虚血肢モデルを作製し、実験に使用した。血管新生におけるBubR1 の病理学的影響を評価する目的で、我々は虚血肢を誘導するための手術前後での血流を評価し、典型的な血管新生因子の発現を *in vivo* において評価した。

【結果】 *BubR1^{+/+}* マウスにおいては、虚血導入後の下肢の血流は徐々に回復し、手術14日後には約80%まで回復を認めた。一方で、*BubR1^{L/-}* マウスにおいては、約30%までの回復にとどまった ($p < 0.01$, 下図)。手術14日後の *BubR1^{L/-}* マウスの大腿、下腿筋においては、組織学的に再生筋繊維、肉芽組織、炎症細胞の浸潤が、*BubR1^{+/+}* マウスのそれに比べ、著明であった。*BubR1^{+/+}* マウスは、虚血導入後14日間で下肢の脱落は認めなかったが、*BubR1^{L/-}* マウスにおいては、約70%で下肢の脱落を認めた ($p < 0.05$)。 *BubR1^{L/-}* マウスにおける、虚血肢側の下腿筋内の血管内皮増殖因子 (VEGF; vascular endothelial growth factor) 蛋白の発現は、*BubR1^{+/+}* マウスに比べ、有意に低下していた ($p < 0.05$)。

【考察】 BubR1 の発現低下は、虚血誘導後の下肢において、血管新生を減弱させ、下肢の脱落をもたらした。BubR1 は重要な血管新生因子であり、虚血肢の治療において有用なものとなる可能性が示唆された。

BubR1^{+/+} マウス群 (実線)、 *BubR1^{L/-}* マウス群 (破線) の虚血肢における下肢血流比の経時的変化

