

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 1523 号	学位申請者	佐々木 雄一	
審査委員	主査	谷本 昭英	学位	博士 (医学)
	副査	井本 浩	副査	小賤 健一郎
	副査	西尾 善彦	副査	橋口 照人

### Estrogen - SIRT1 Axis Plays a Pivotal Role in Protecting Arteries Against Menopause - Induced Senescence and Atherosclerosis

(エストロゲン-SIRT1 系は閉経に伴う血管老化・動脈硬化に対する動脈保護において重要な役割を果たす)

女性では、閉経後に心血管疾患イベントの発症が増加し、エストロゲン減少に伴う動脈硬化・血管老化の進展がみられる。抗老化遺伝子である silent information regulator 2 (Sir2, SIRT1) は、血管内皮一酸化窒素合成酵素 (endothelial Nitric Oxide Synthase: eNOS) によって発現が亢進し、血管老化や動脈硬化に対して保護的に働くことが報告されている。SIRT1 と閉経に伴う血管老化や動脈硬化の関連についての報告はこれまでのところない。そこで学位申請者らは、エストロゲンと SIRT1 の関連、さらに閉経に伴う血管老化や動脈硬化に対する検討を行った。

雌の易動脈硬化発症モデルマウスである Apolipoprotein E knockout (ApoE KO) マウスと eNOS KO マウスを使用した動物実験、およびヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を使用した培養実験を行なった。

その結果、以下の知見が明らかにされた。

- 1) 卵巣摘除群では sham 群と比較し、大動脈の SIRT1 発現、eNOS 活性は低下し、血管老化、動脈硬化が進展した。
- 2) 卵巣摘除モデルに対して、エストラジオール (E2) およびエストロゲン受容体モジュレーター (SERM) を投与することにより SIRT1 発現および eNOS 活性は亢進し、血管老化や動脈硬化の進展は抑制された。
- 3) E2 による血管保護効果は、SIRT1 阻害薬である sirtinol 投与により消失した。
- 4) SERM による抗血管老化および抗動脈硬化効果は、NO 合成酵素阻害薬である L-NAME 投与で消失し、eNOS KO マウスにおいても同様の結果であった。
- 5) HUVEC を用いた培養細胞の実験においても E2 投与群は非投与群と比較し、細胞老化を抑制し、eNOS 活性や SIRT1 発現を亢進させた。

卵巣摘除により SIRT1 発現は低下し、血管老化および動脈硬化の進展を認めた。一方、E2 および SERM は、卵巣摘除に伴う SIRT1 発現低下を介した血管老化および動脈硬化の進展を抑制した。さらに、SIRT1 阻害薬により E2 による抗老化効果、抗動脈硬化効果は消失したことから、E2 は SIRT1 発現を規定し、閉経に伴う血管老化および動脈硬化に対して血管保護の役割を果たすことが示唆された。さらに、卵巣摘除により eNOS 活性は低下したが、E2 および SERM 投与により eNOS 活性は回復した。また NOS 合成酵素阻害薬である L-NAME 投与により SERM の抗老化効果・抗動脈硬化効果は消失し、eNOS KO マウスにおいても同様の結果であり、SIRT1 発現は E2 による eNOS 活性を介して制御されていることが示唆された。

今回の研究結果は、閉経による血管老化および動脈硬化に対して、エストロゲンおよび SERM が、eNOS 活性化を介した SIRT1 維持により血管保護に働いていることを示した興味深い研究である。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判断した。