

平滑筋オートファジー不全に基づく血管不全病態の解明

わただ ひろたか

綿田 裕孝

順天堂大学 医学研究科 代謝内分泌学 教授

Web page: http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/taisya_naibunpitsu/

研究概要

日本人の死因上位を占める心筋梗塞、脳卒中、さらには、突然死の重要な死因である大動脈解離の根本病態には動脈硬化が関与している。これらの疾患の予後改善のためには、動脈硬化の病態解明とそれに基づく治療法の解明が必須である。これまでの検討で、ヒトの動脈硬化巣を構成する平滑筋細胞で、オートファゴソーム数の増加が認められているが、その病態における意義に関しては必ずしも明らかにされていない。

このような背景から、平滑筋細胞におけるオートファジー機構の意義の解明のため、すでに作製している平滑筋特異的 Atg7 欠損マウスをモデルとして、動脈硬化症の発症、進展における平滑筋細胞におけるオートファジー機能の役割を解明することが本研究の概要である。

具体的計画としては、これまで行ってきた膵β細胞におけるオートファジー機構の研究経験を活かし、1) 血管平滑筋細胞のオートファジー機能不全による細胞死の増加の機序、2) アンジオテンシン II 誘導性動脈瘤モデルにおける血管平滑筋のオートファジーの役割、3) 糖尿病に特徴的な中膜石灰化病変における平滑筋細胞のオートファジーの役割、それぞれの解明を目指す。

代表論文

1. Yasunari E, Mita T, Osonoi Y, Azuma K, Goto H, Ohmura C, Kanazawa A, Kawamori R, Fujitani Y, Watada H. Repetitive hypoglycemia increases circulating adrenaline level with resultant worsening of intimal thickening after vascular injury in male Goto-Kakizaki rat carotid artery. *Endocrinology*. 155: 2244-2253, 2014
2. Shigihara N, Fukunaka A, Hara A, Komiya K, Honda A, Uchida T, Abe H, Toyofuku Y, Tamaki M, Ogihara T, Miyatsuka T, Hiddinga HJ, Sakagashira S, Koike M, Uchiyama Y, Yoshimori T, Eberhardt NL, Fujitani Y, Watada H: Human IAPP-induced pancreatic beta cell toxicity and its regulation by autophagy. *J Clin Invest*. 124: 3634-3644, 2014
3. Watada H, Fujitani Y. Minireview: Autophagy in pancreatic β-cells and its implication in diabetes. *Mol Endocrinol*. 29: 338-348, 2015

キーワード

Smooth muscle cells
atherosclerosis
aneurysm
diabetes mellitus
calcification

autophagy
cell death