

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

山崎咲保里 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Apelin/APJ signaling suppresses the pressure ulcer formation
in cutaneous ischemia-reperfusion injury mouse model

（アペリン/APJシグナルは皮膚虚血再灌流障害マウスモデルにおける褥瘡形成を抑制する）

Scientific Reports 10 : 1349, 2020

Sahori Yamazaki, Akiko Sekiguchi, Akihiko Uchiyama, Chisako Fujiwara, Yuta Inoue,
Yoko Yokoyama, Sachiko Ogino, Ryoko Torii, Mari Hosoi, Ryoko Akai, Takao Iwawaki,
Osamu Ishikawa and Sei-ichiro Motegi

論文の要旨及び判定理由

褥瘡は高齢者や体動困難な患者にしばしば生じる皮膚疾患であり、外力と虚血により生じると考えられているが、近年、虚血再灌流障害がその発生機序に関与することが示唆されている。アペリンはG蛋白共役型受容体（GPCR）であるAPJのリガンドであり、アペリン/APJシグナルは循環動態の調整、血管新生、脂肪細胞機能などの様々な機能に関わっている。近年の報告ではアペリン/APJシグナルが酸化ストレスを抑制し、腎臓・心臓・脳の虚血再灌流障害によって生じる組織損傷を防ぐことが示されている。本研究において申請者らは、褥瘡形成における虚血再灌流障害に対するアペリン/APJシグナルの役割や制御機構について検討した。

申請者らは急性期褥瘡（皮膚虚血再灌流障害）モデルマウスを用いて、アペリンが皮膚虚血再灌流による低酸素により増加し、主に血管内皮細胞より分泌されることを明らかにした。次いで、褥瘡モデルマウスの虚血部位にアペリンを皮下投与したところ、褥瘡による皮膚潰瘍の形成が抑制された。虚血再灌流障害によって血管やペリサイト数は減少したが、アペリンを投与するとその減少が抑制された。また、低酸素領域、アポトーシス細胞数は虚血再灌流によって増加するが、アペリンを投与するといずれも減少した。これらの結果により、アペリンの皮下投与は、虚血再灌流障害による組織の血管障害、低酸素を改善し、アポトーシスを抑制することが示唆された。また、アペリン投与によって好中球、マクロファージ、Tcellは虚血再灌流後1日で有意に抑制され、浸潤のPeakが遅延した。IL-10、bFGF、TGF- β は虚血再灌流後1-4日でアペリン群において増加した。アペリン投与によって炎症細胞浸潤や炎症性サイトカイン・成長因子にも影響を与えることが示唆された。酸化ストレス可視化マウス（OKD48トランスジェニックマウス）を用いた検討では、虚血部位において強い酸化ストレスが生じて強い蛍光がみられたが、アペリン投与により有意に減弱した。酸化ストレスによって誘導される因子であるNrf2, Trx2, HO-1の発現量は虚血再灌流によって上昇し、アペリン投与で減少した。血管内皮細胞や線維芽細胞を用いて、H₂O₂刺激による細胞のROS産生やアポトーシス量を検討したところ、H₂O₂刺激でROS産生やアポトーシスおよびネクローシス細胞数は著明に増加するが、アペリンを投与するといずれも減少した。これらの結果より、in vivo、in vitroで、アペリンが虚血再灌流障害による酸化ストレス障害、それによるアポトーシスを間接的・直接的に抑制する可能性が示唆された。

更に申請者らは、より高い治療効果を発揮する可能性のある創薬開発を目指し、アペリン/APJシグナルを活性化させる物質として、APJのバイアス型アゴニストであるMM07に着目した。アペ

リンとMM07はヒトへの投与実験で局所の循環血液量を増加させることが示されており、ヒトに対する効果と安全性が実証されている。アペリンと同様に褥瘡モデルマウスへMM07投与を行ったところ創傷面積が有意に縮小した。MM07はアペリンより強い潰瘍形成抑制効果を示した。

本検討により、アペリンやAPJアゴニストであるMM07による皮膚虚血再灌流障害の抑制効果が示され、急性期褥瘡を発見した時点でこれらを投与することで、酸化ストレス障害、血管障害、アポトーシスなどが抑制され、潰瘍形成の抑制につながることを示唆された。本論文はアペリン/APJシグナルの急性期褥瘡に対する作用機序を明らかにし、新たな治療法に応用できる可能性が認められ博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（令和2年12月8日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 応用生理学分野担任	鯉淵 典之	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 内分泌代謝内科学分野担任	山田 正信	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 薬理学分野担任	川辺 浩志	印

参考論文

特になし

（様式6， 2頁目）

最終試験の結果の要旨

- GPCRの種類と作用機構について
- アペリン/APJシグナルの血管への作用について

試問し満足すべき解答を得た。

（令和2年12月8日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）

皮膚科学分野担任

茂木 精一郎

印

群馬大学教授（医学系研究科）

応用生理学分野担任

鯉淵 典之

印

試験科目

主専攻分野

皮膚科学

A

副専攻分野

応用生理学

A