

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 胡 麗 娜

論 文 題 目

Cathepsin K Activity Controls Injury-Related
Vascular Repair in Mice

(血管障害による新生内膜形成におけるカテプシンK
の役割およびその機序に関して)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委 員

室 原 豊 明 

名古屋大学教授

委 員

古 森 公 浩 


名古屋大学教授

委 員

植 村 和 正 

名古屋大学教授

指 導 教 授

島 谷 雅 文 

論文審査の結果の要旨

近年、システインプロテアーゼであるカテプシン(cathepsin)ファミリーの一つであるカテプシンK (CatK) が心房・心筋細胞より分泌され、強力なコラーゲンとエラスチン分解能を有するという新しい分子機能が明らかにされつつある。さらに、動脈硬化及び冠動脈疾患患者におけるCatK の血中レベルの上昇及び培養心筋細胞のアポトーシスへのCatK の関与も報告されているが、血管障害や再狭窄とCatK との関連性に関する報告は未だされていない。

本研究では、Cat K遺伝子欠損マウスを用い、マウス頸動脈の障害モデルを作成し、血管リモデリング (Modeling) におけるCatKの役割を明らかにすることを目的にしました。

血管障害による栄養血管形成、血管リモデリング及び新生内膜形成は、CatK遺伝子欠損マウスならびに非選択的カテプシン阻害薬の投与によって顕著に抑制されたことより、CatKが障害後の血管リモデリングに重要な役割を果たしていることが考えられた。特に、CatK は、TLR-2, 4 を介してマクロファージの浸潤や、PI3K/Akt/mTORのシグナル経路を介してSMC の増殖に関与することが示唆された。したがって、CatKは血管内治療による血管陰性リモデリングおよび再狭窄に深く関与し、今後の再狭窄治療の新たな分子ターゲットになり得ることが考えられる。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 近年、我々のグループは高血圧性心不全期心筋におけるCatKの高発現を報告した。さらに、動脈硬化及び冠動脈疾患患者におけるCatKの血中レベルの上昇及び培養心筋細胞のアポトーシスへのCatKの関与も報告されている。また、我々は、予備実験として、ハーバード大学より、カテプシンS(CatS)、 CatKと内在性阻害物質のシスタチンCの遺伝子欠損マウスを送ってもらい、それぞれのマウスの頸動脈にシングル障害モデルを作成し、28日目にサンプリングを行った。その結果、CatS遺伝子欠損マウスよりCatK遺伝子欠損マウスの方が内膜肥厚の低下が強かった。一方、シスタチンCの遺伝子欠損マウスの内膜肥厚は最も増大していた。したがって、CatKの遺伝子欠損マウスを用いて、本研究を行った。
2. CatKは破骨細胞や、マクロファージからの発現を報告され、近年、SMCsや、ECsやCMCsなどの発現も報告されている。
3. CatK遺伝子欠損によるTLR-2, 4を介してMΦの浸潤の低下や、PI3K/Akt/mTORのシグナル経路を介してSMCの増殖能と中膜から内膜への浸潤能の低下であると考えられる。
4. 本研究より、CatKは血管内治療による血管陰性リモデリングおよび再狭窄に深く関与し、今後の再狭窄治療の新たな分子ターゲットになり得る。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。