

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 植 村 祐 介

論 文 題 目

Adipose-derived factor CTRP9 attenuates vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation

(脂肪由来分泌因子CTRP9は
平滑筋細胞の増殖と新生内膜形成を抑制する)

論文審査担当者

主査委員 大石 二祐
名古屋大学教授



委員 松尾 清一
名古屋大学教授



委員 神谷 香一郎
名古屋大学教授



指導教授 室原 豊明
名古屋大学教授



論文審査の結果の要旨

脂肪組織は生理活性物質である様々なアディポサイトカインを分泌する内分泌臓器としても機能しており、肥満状態では種々のアディポサイトカインの産生異常が起きて、多くの臓器における肥満関連疾患に影響を与えると報告されている。

Clq/TNF-related proteins (CTRP)は、C末端に球状のClqドメインとコラーゲン領域をもつアディポネクチンのパラログであり、CTRP9はその中でも、アディポネクチンとアミノ酸相同性が最も高い。CTRP9の機能については肥満マウスにおける血糖低下作用、内皮依存性の血管弛緩作用、虚血再灌流モデルにおける心筋保護作用などが報告されている。CTRP9の血中濃度は肥満マウスにおいて低下していることから、CTRP9が肥満関連疾患に影響を与えることが考えられるが、血管リモデリングにおける役割は未だ分かっていない。

本研究では、CTRP9が血管平滑筋細胞の増殖を抑制し、傷害血管における新生内膜形成を抑制することを明らかにした。

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. マウス血管傷害モデルにおいて、CTRP9投与はcAMP/PKA経路を介した平滑筋細胞増殖抑制効果により傷害血管における新生内膜形成を抑制した。
2. アディポネクチンの平滑筋細胞増殖抑制効果はAMPKシグナルを介していると報告されているが、CTRP9においてはcAMP/PKA経路を介しており、AMPKシグナルは関与しておらず、両者の機序が異なることが示された。
3. アディポネクチンノックアウトマウスにおいても、内膜肥厚抑制効果を示すことから、CTRP9の効果には必ずしもアディポネクチンが必要ではないことや、CTRP9がアディポネクチンの働きを補完していることが示唆された。

本研究は、肥満関連疾患に大きな役割を果たすアディポサイトカインの一つであるCTRP9の新たな機能を明らかにし、CTRP9が血管障害の予防・治療に対して、有用な標的分子となることを示唆している。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	植村 祐介
試験担当者	主査	大石 功	松尾 清	石香 一郎
	指導教授	室原 豊明		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 傷害血管において新生内膜形成を抑制するメカニズムについて
2. 同様に疾患保護的に働くアディポサイトカインである、アディポネクチンとの違いについて
3. 生体内における他のアディポサイトカインとの役割分担について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。