

別紙1-1

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 宮部 愛

論文題目

Muscle-derived follistatin-like 1 functions to reduce neointimal formation after vascular injury

(骨格筋由来のfollistatin-like 1は、血管傷害後の新生内膜形成を低下させる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査委員

古森公浩



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



別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

病的な血管壁のリモデリングは動脈硬化や冠動脈形成術後の再狭窄の進展に重要な役割を果たしている。心血管病における運動の防御的な作用についての報告は多く見られるが、その詳細なメカニズムに関しては明らかではない。近年、骨格筋は様々な生理活性物質、マイオカインを分泌し、近傍あるいは遠隔の臓器に影響を与えることが報告されている。

我々は follistatin-like 1 (Fstl1) が骨格筋肥大によってその発現が上昇するマイオカインであり、心臓や血管内皮機能に有益な作用を発揮する事を示してきた。しかし、Fstl1 の血管リモデリングに対する作用については明らかではない。

本研究では骨格筋由来の Fstl1 の血管傷害後の血管リモデリングにおける作用を Fstl1-TG マウス、Fstl1-KO マウスを用いた *in vivo* の実験と、ヒト大動脈平滑筋細胞を用いた *in vitro* の実験を行い検討した結果、Fstl1 は AMPK シグナルを介して平滑筋細胞の増殖、遊走を抑制することで、血管傷害モデルにおける新生内膜形成を減少させることができた。

1. ヒトでは急性冠症候群や心不全等で Fstl1 の血中濃度が上昇するという報告はあるが、Fstl1 濃度の上昇がその病態に影響を与えるかどうかは臨床的には明らかではない。マウスの心筋梗塞モデル、心臓虚血・再灌流モデル、心臓圧負荷肥大モデルで Fstl1 の発現が上昇し、これらの病態に防御的な作用を有することが報告されている。また今回の検討でも、Fstl1-TG マウスはベーサルにおいて異常を認めず、Fstl1 の血中濃度の上昇は少なくとも他臓器にも悪影響は及ぼさないと考えられる。
2. Fstl1 は心筋梗塞モデル、圧負荷モデルで血中濃度が上昇する報告はあるが、現在までのところで Fstl1 の血中濃度が減少するケースの報告はない。
3. 健常人では Fstl1 の血中濃度は 1-19 ng/ml 程度で、中央値は 7 ng/ml という報告がある一方で、100 ng/ml という報告もあり、安定した ELISA が確立していないのが現状である。
4. 予備実験において BMP4 が平滑筋細胞の増殖と遊走を促進することと、Fstl1 蛋白との同時添加により BMP4 による増殖、遊走促進作用がキャンセルされることを確認している。
5. ヒトでの Resistance training による Fstl1 の変化は不明だが、VO₂ が 70% の強度で 60 分間のサイクリング運動により血清 Fstl1 濃度が 22% 上昇したという有酸素運動については報告がある。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名 宮部 愛
試験担当者	主査 古森公浩	監修 松尾清一郎	神谷香一郎 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. Fst11の血中濃度が高い場合に心血管系以外の他臓器に及ぼす影響について
2. Fst11の血中濃度がどのような場合に減少するかについて
3. ヒトでのFst11の血中濃度について
4. 平滑筋細胞におけるFst11の作用に対しBMP4が及ぼす影響について
5. 運動によるFst11の血中濃度の変化について

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、学位審査委員会議の上、合格と判断した。