

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 滝川 智信

論 文 題 目

Adipolin/C1q/Tnf-related protein 12 prevents adverse cardiac remodeling after myocardial infarction

(Adipolin/C1q/Tnf-related Protein (CTRP) 12 による心筋梗塞後の
心筋リモデリング防御機構の解明)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査委員

石住永章考



名古屋大学教授

委員

葛谷雅文



名古屋大学教授

委員

有馬 寛



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

今回、肥満で低下する新規の抗炎症性アディポサイトカインである C1q/TNF-Related Protein (CTRP) 12 (アディポリン) は、マウス心筋梗塞モデルにおいて、心筋梗塞後の病的心筋リモデリング改善に寄与することを示した。組織学的検討の結果、アディポリンは心筋梗塞後の心機能障害、炎症反応及びアポトーシスの抑制をもたらすことを示した。ラット新生仔心筋細胞を用いた検討では、アディポリン添加により LPS 刺激による炎症反応の抑制および低酸素誘導性アポトーシスの減少を認め、心機能を修飾することが示唆された。抗アポトーシス、抗炎症反応に関わる細胞内シグナル伝達機構の分析では、Akt のリン酸化が重要な役割を担うことを、アディポリン欠損マウスの心筋組織を用いた解析並びにラット新生仔心筋細胞を用いた細胞実験にて確かめた。以上より、アディポリンが、心血管病に対する治療において、今後有効な標的分子となる可能性を示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. アデノウイルス投与後の心筋梗塞後の心筋組織において、RT-PCR 法にてアディポリンの発現の評価をしたところ、対照群とアディポリン投与群の間に差は認めなかった。肝臓が静脈内投与後のアデノウイルス感染の主要部位であるため、アディポリン投与後の肝臓におけるアディポリンの発現の増加が血液中のアディポリンのレベルの増強につながり、心筋梗塞後の心臓の保護に寄与することが示唆された。
2. アディポリンとアディポネクチンは CTRP ファミリーに属するタンパクで、球状ドメインにおいて 20% のアミノ酸相同性を認める。アディポネクチンでは主に AMPK シグナルを介したシグナル伝達経路が報告されており、Akt シグナル伝達経路を介しているアディポリンとはシグナルが異なる。また、アディポリン欠損マウスでは、血液中のアディポネクチンの上昇は認めず、アディポリンがアディポネクチンとは独立して相加的役割を担う可能性が示唆された。
3. ELIZA 法によるヒト血中アディポリン濃度の報告では、健常対照群で平均 200ng/ml なのにに対し、虚血性心疾患の患者では平均 80ng/ml と有意に低値を認める。また、肥満や 2 型糖尿病、BMI と負の相関を認め、心血管及び代謝疾患との相関が示唆された。
4. アディポリンは血液中において切断型と全長型が存在し、脂肪細胞においては Furin というペプチダーゼによってアディポリンが切断されることが報告されている。また、切断型は全長型と比較してインスリンシグナル増強作用が全長型よりも弱いことが報告されているため、切断メカニズムを抑制することによる治療戦略が有用である可能性が示唆された。

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	滝川智信
試験担当者	主査 碓氷章考 副査 有馬寛	副査 葛谷雅文 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. アディポリンのアデノウイルス全身投与について
2. アディポネクチンとの関連について
3. アディポリンの血中濃度について
4. アディポリンの臨床応用について

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。