

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 湯 淺 大 祐

論 文 題 目

C1q/TNF-related protein-1 functions to protect against acute
ischemic injury in the heart

(C1q/TNF-related protein-1 の虚血心筋保護効果についての検討)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

碓氷章彦 


名古屋大学教授

委員

古森公浩 

名古屋大学教授

委員

清井 仁 

名古屋大学教授

指導教授

室原豊明 

論文審査の結果の要旨

今回我々はアディポネクチン (APN) パラログの一つである C1q/TNF-related protein(CTRP)-1 に注目し、虚血心筋に対する作用について検討した。CTRP1 欠損マウスの心筋虚血再灌流(I/R)後の虚血心筋において、アポトーシス、炎症反応の増大とそれに伴う心筋梗塞サイズの拡大が認められた。一方、CTRP1 の全身投与により I/R 後のアポトーシス、炎症反応は抑制され心筋梗塞サイズも縮小していた。さらに、*in vitro* においても CTRP1 がアポトーシスや炎症反応を抑制することが示された。CTRP1 による心筋梗塞サイズ縮小効果やアポトーシス・炎症抑制効果は S1P 受容体拮抗薬投与により消失しており、また S1P 経路の阻害により、心筋細胞や虚血心筋における CTRP1 依存性の cAMP 経路の活性化が抑制された。心筋細胞において cAMP 経路を遮断することで CTRP1 の抗アポトーシス効果・抗炎症効果は抑制された。これらのことから、CTRP1 は心筋細胞において S1P/cAMP 依存性にアポトーシスや炎症反応を抑制することで、心筋虚血再灌流障害に対して防御的に作用することが明らかとなった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 受容体は同定されていないが、*in vitro*で心筋細胞に直接添加して心筋保護効果を確認しており、心筋細胞に受容体が存在すると考えている。AdipoR1のノックダウンでCTRP1によるアポトーシス抑制効果が消失しており、APNと受容体を共有している可能性はあるが、CTRP1とAdipoR1との結合は確認できていないので追加検討が必要と考える。マクロファージへの添加実験でも抗炎症作用を確認しており、マクロファージにも受容体が存在する可能性はあるかと考えている。
2. 今回はアデノウイルスの系で血中濃度を前もって上昇させた状態で心保護作用を検討したが、実臨床では心筋梗塞発症直前に投与するのは現実的ではないので、今後心臓虚血再灌流手術後にリコンビナントCTRP1蛋白を投与することで同様の作用を得られるか検討していきたい。さらにブタ等の前臨床モデルにおいて、CTRP1の冠注の効果についても検討していきたい。
3. APNはこれまで様々な病態に対する防御作用が報告されており、生体において非常に重要な分子だと考えている。CTRP1はAPNに比べるとまだ報告は少なく、どちらが重要か比較するのは現段階ではまだ難しい。ただし肥満や冠動脈疾患患者ではAPN血中濃度は低下するのに対し、CTRP1は増加している。さらにAPN欠損マウスでCTRP1の血中濃度が上昇することが報告されており、CTRP1は肥満や冠動脈疾患で低下するAPNに代償的に作用する可能性があると考えられる。

本研究は虚血性心疾患の治療に関して、重要な知見を提供した。

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	湯浅大祐
試験担当者	主査	碓氷章孝 古森公浩 森根 仁		
	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. CTRP1の心筋保護作用は心筋局所で発現しているのか全身的な作用なのか
2. 治療への応用法
3. アディポネクチンに対するCTRP1の位置づけ

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。