

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 神原 貴博

論 文 題 目

C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein 9
Protects against Acute Myocardial Injury through an
Adiponectin Receptor I-AMPK-Dependent Mechanism

(急性心筋傷害に対する、AdipoR1-AMPK メカニズムを介した
C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein 9 の
保護的効果に関する検討)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

碓氷 章考 


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

別紙 1-2

今回、アディポネクチンパラログである CTRP9 の生体内での機能を検討するため、CTRP9 ノックアウトマウス (KO) を作成した。炎症惹起作用を有する lipopolysaccharide (LPS) を腹腔内投与してマウス心筋傷害モデルを作成し、CTRP9 KO で傷害が有意に増悪されることを確認した。組織学的検討によって、CTRP9 が AdipoR1-AMPK シグナルを介し、組織中の炎症系サイトカインや酸化ストレスを抑制して、傷害に対して保護的作用を発揮することを明らかにした。さらに、ラット胎児心筋細胞を用いた *in vitro* 実験で、LPS 傷害に対する CTRP9 の保護的効果が心筋細胞に、AdipoR1-AMPK シグナルを介して、直接作用することを明らかにした。この結果、急性心筋障害に対する CTRP9 の保護的作用が明らかになり、様々な障害に対し、CTRP9 を増加させる治療戦略が有用である可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ヒトでの血中濃度は、健康成人での検討で、400ng/mL と報告されている。
2. ヒトでの検討では、動脈硬化性疾患の既往のある患者群で CTRP9 血中濃度は低下していることが報告されている。マウスを用いた基礎的検討で、CTRP9 の主要な分泌組織は、腹腔内脂肪組織中の脂肪細胞であることが明らかになっている。肥満や虚血再灌流傷害、LPS による炎症性傷害に伴う内臓脂肪での酸化ストレスによって CTRP9 産生が低下し、血中濃度の低下を来す。内臓脂肪量と負の相関を示すため、減量による血中濃度上昇が期待されるが、血中濃度を上昇させる薬剤の報告は無い。
3. アディポネクチンと相同性が高く、両者とも傷害に対して抗アポトーシス、炎症抑制作用を有している。抗アポトーシス作用に関しては、AdipoR1-AMPK シグナルを介していることも共通している。一方、炎症抑制作用は、アディポネクチンが COX-2-PGE2 シグナルを介しているのに対し、CTRP9 は AdipoR1-AMPK シグナルを介している点が異なっている。
4. 今回、使用したアデノウイルスベクターによる分泌蛋白の過剰発現による副作用は確認されなかった。また、対照群として用いた β galactosidase のウイルスベクター投与群でも副作用は確認されなかった。
5. 今回、*in vivo* で使用したトランスジェニックマウスでは、dn-AMPK が心筋細胞中で過剰発現し、AMPK シグナルが遮断されている。In vitro で使用したアデノウイルスも心筋細胞中で同様の機序で AMPK シグナルが遮断されている。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位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	神原 貴博
試験担当者	主査	碓氷章孝 晴 志森公浩 斎藤幸二		
	指導教授	室原豊明 豊		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ヒトでのCTRP9血中濃度の報告について 2. CTRP9濃度の制御機構について 3. アディポネクチンとの相同・相違性について 4. アデノウィルスベクターの副作用について 5. ドミナント ネガティブ AMPKによるAMPKシグナル遮断メカニズムについて <p>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。</p>				