

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 金村 則良

論 文 題 目

C1q/TNF-related protein 1 prevents neointimal formation after arterial injury

(C1q/TNF-related protein 1 は、血管傷害後の新生内膜形成を
予防する)

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

有馬寛 

名古屋大学教授

委員

古森公浩 

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、血管リモデリングにおける C1q/TNF-related protein 1 (CTRP1)の効果とその機序について検討しました。具体的には、In vivo において、CTRP1 もしくはコントロールのアデノウイルスベクターを野生型マウスに投与し、左下肢動脈に steel wire を挿入することで、マウス血管傷害モデルを作成しました。また、in vitro では、培養血管平滑筋細胞に CTRP1 蛋白を添加することで、CTRP1 の分子機序を検討しました。マウス血管傷害モデルにおいて、CTRP1 の全身投与は、新生内膜肥厚や新生内膜内の細胞増殖を有意に抑制しました。In vitro において、CTRP1 は、血管平滑筋細胞の増殖能を抑制しました。CTRP1 の増殖抑制効果には、cAMP 依存性経路を介した ERK 活性抑制が関与していました。CTRP1 の欠損は、血管傷害後の新生内膜肥厚と血管平滑筋細胞増殖の増加をもたらしました。CTRP1 は血管平滑筋細胞増殖抑制効果を有し、病的血管リモデリングを抑制し、血管病の進展において防御的な役割を果たすと示唆されました。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 糖尿病、肥満患者群では、血管リモデリングを抑制するアディポネクチンをはじめとする多くの疾患保護的に作用するアディポカインが減少するため、内膜増殖が進み、ステント再狭窄を認めやすくなると考えられます。一方で、CTRP1 は、疾患保護的に作用するアディポカインであるが、ネガティブフィードバックにて上昇してるものと考えられる。そのことは、アディポネクチン KO マウスでは、CTRP1 が上昇していることから示唆されます。また、炎症でも CTRP1 が上昇するという報告もあります。
2. アディポネクチン KO マウス対して、アデノウイルスにアディポネクチンを乗せて静注すると肝臓で発現を認めていることを mRNA を PCR 行い確認しております。
3. アディポネクチンは、メタボリックシンドロームなどで減少するのに対して、CTRP1 は上昇を認めている疾患保護的に作用するアディポカインです。また、傷害血管に対する、血管リモデリング抑制作用もシグナルの違いを認めており、アディポネクチンは、AMPK を介するものと、増殖因子に結合することでその作用を減弱させること dual passway なのに対して、CTRP1 は cAMP を介して作用しております。

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	金村 則良
試験担当者	主査	碓氷章孝  有馬寛  志森公浩 		
	指導教授	室原豊明 		
(試験の結果の要旨)				
<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. 糖尿病や肥満患者群では、CTRP1が上昇しているが、ステント再狭窄が多いことについて 2. アデノウイルスベクターにより導入された遺伝子のタンパクが、発現する場所について 3. CTRP1とアディポネクチンとの違いについて <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>				