

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 小川 隼人

論 文 題 目

Adipolin/CTRP12 protects against pathological vascular remodeling through suppression of smooth muscle cell growth and macrophage inflammatory response

(アディポリン/CTRP12 は血管平滑筋細胞の増殖とマクロファージの炎症性応答を抑制し、血管の病的リモデリングに防御的に働く)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

有馬 寛



名古屋大学教授

委員

菅波 孝祥



名古屋大学教授

委員

碓氷 章考



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





新規アディポサイトカインであるアディポリンの血管病における役割を調べるため、アディポリン欠損 (APL-KO) マウスを作成した。大腿動脈ワイヤー挿入による血管傷害手術を行うと、APL-KO マウスでは野生型 (WT) マウスと比較し、新生内膜肥厚の増悪を認めた。APL-KO マウスの傷害後血管では WT マウスと比較し、炎症性サイトカインの遺伝子発現と新生内膜細胞の増殖が亢進し、再内皮化が抑制されていた。In Vitro においてアディポリントタンパクは腹腔マクロファージの炎症性応答、血管平滑筋細胞の増殖を抑制し、血管内皮細胞の遊走を促進、アポトーシスを抑制した。これらの効果は TGF β /Smad2 シグナルの遮断によって消失した。腹腔マクロファージ、血管平滑筋細胞にアディポリントタンパクを添加すると、培養液中の TGF β の濃度が増加したが TGF β の遺伝子発現は変化しなかった。APL-KO マウスの傷害後血管では野生型と比較して TGF β の濃度の上昇をみとめた。この結果から、アディポリンはマクロファージ、血管平滑筋細胞に作用し TGF β の分泌を促進することで、病的血管リモデリングに対して防御的に働いていると考えられた。本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1、アディポリンとアディポネクチンは同様にマクロファージにおける抗炎症作用、血管平滑筋増殖抑制作用、血管内皮細胞機能促進作用をもつが、アディポネクチンが AMPK シグナルもしくは cAMP シグナルを介して作用するのに対して、アディポリンは TGF β を介して Smad2 シグナルを活性化する。したがって、アディポリンはアディポネクチンに対して相加的に作用すると考えられる。
- 2、アディポリンは TGF β の分泌を促進する。TGF β /Smad シグナルが血管の線維化を促進し、動脈硬化を悪化させる可能性もあり、今後も注意深く検討する必要がある。
- 3、アディポリンの血中濃度上昇が、血管病に対して保護的に働く可能性が考えられる。メトホルミンの投与によりアディポリンの血中濃度が上昇すると報告されている。また、アディポリンの発現を制御する転写因子である、KLF3、KLF15 の活性を変化させる薬剤により、アディポリンの血中濃度上昇を介した治療の可能性が考えられる。

本研究は新規アディポサイトカインであるアディポリンの病的血管リモデリングに対する防御的作用とそのメカニズムを解明した。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	小川 隼人		
試験担当者	主査	有馬寛		副査 ₁	菅坂孝祥	
	副査 ₂	碓氷章孝		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. アディポリンとアディポネクチンとの違い2. アディポリンと組織の線維化について3. アディポリンの治療的応用の可能性について <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>						