

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 山口 淑郎

論 文 題 目

C1q/TNF-Related Protein 9 Promotes Revascularization
in Response to Ischemia *via* an eNOS-Dependent Manner

(C1q/TNF-Related Protein (CTRP) 9 の虚血組織における
eNOS 依存性血管新生促進効果の検討)

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

有馬 寛 

名古屋大学教授

委員

菅波 寿 祥 

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、脂肪組織より分泌される生理活性物質の一つである C1q/TNF-Related Protein (CTRP) 9 は、マウス下肢虚血モデルにおいて血流改善の促進に寄与することを示した。組織学的検討の結果、CTRP9 は虚血筋組織中の微小血管密度の上昇をもたらすことを示した。ヒト血管内皮細胞を用いた検討では、CTRP9 添加により脈管様管腔形成の促進および遊走細胞数の増加を認め、血管内皮細胞機能を修飾することが示唆された。血管新生促進に関わる細胞内シグナル伝達機構の分析では、AMPK および Akt の下流に存在する eNOS のリン酸化が重要な役割を担うことを、CTRP9 欠損マウスの筋組織を用いた解析並びにヒト血管内皮細胞を用いた細胞実験にて確かめた。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. CTRP9 は、GAPDH により補正したマウス組織中の相対的 mRNA 量の比較にて、脂肪組織での高発現が報告されている。また、ELISA 法によるヒト血中 CTRP9 濃度の報告では、健常対照群で平均 148.7ng/ml なのに対し、2 型糖尿病群で 191.28ng/ml、冠動脈疾患群で 202.03ng/ml と高値を認め、心血管および代謝疾患との相関が示唆された。
2. ウェスタンブロット法を用いた細胞内シグナル伝達分子の網羅的な探索にて、組換え CTRP9 の添加により血管内皮細胞内の AMPK、Akt、eNOS のリン酸化促進を認め、また CTRP9 欠損マウスの虚血筋組織でリン酸化 AMPK、Akt、eNOS の減少を認めた。阻害剤を用いた検討により、CTRP9 による血管新生促進効果は、AMPK および Akt を上流分子とする eNOS 依存性シグナル伝達経路と密接に関連すると考えられた。
3. 血管内皮細胞に対する siRNA を用いた検討では、細胞膜タンパクの AdipoR1 が CTRP9 の eNOS リン酸化促進作用に関与する受容体として機能することが報告された。また、心筋組織と抗 CTRP9 抗体を用いた共免疫沈降および質量分析法による検討では、CTRP9 が細胞表面タンパクの N-cadherin と結合し、生理活性作用を示すことが報告された。
4. CTRP9 とアディポネクチンは CTRP ファミリーに属するタンパク質で、球状ドメインにおいて 51%のアミノ酸相同性を認める。また AdipoR1 受容体、eNOS を介したシグナル伝達経路等、類似したメカニズムが報告されている。一方、アディポネクチン欠損マウスでは脂肪組織中 CTRP9 発現量が約 3 倍に増加していることが報告され、アディポネクチン低下時の代償反応として、CTRP9 が補完的役割を担う可能性が示唆された。

本研究は、末梢閉塞性動脈疾患に対する治療において、CTRP9 が標的分子となる可能性を示した。

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	山 口 淑 郎
試験担当者	主査	碓氷章孝 	副査 ₁	有馬寛 
	副査 ₂	菅坂孝祥 	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. CTRP9の発現量と血中濃度について 2. 細胞内シグナル伝達経路について 3. 細胞表面受容体について 4. アディポネクチンとの関連について <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>				