

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1244 号	氏 名	CUI NANQI(崔 南奇)
論文審査担当者	主 査 菅 野 祐 幸 副 査 樋 口 京 一 ・ 田 淵 克 彦		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>AM および RAMP2、RAMP3 は、脈管系のみならず、心臓でも高発現している。しかし、これらの心臓における役割や機能分化については、不明である。本研究では、先天的心臓特異的な RAMP2 ノックアウトマウス (C-RAMP2<sup>-/-</sup>) と、RAMP3 ノックアウトマウス (RAMP3<sup>-/-</sup>) の成体を用いて、心臓の RAMP2、RAMP3 の欠損が循環器系に与える影響を検討した。</p> <p>その結果、崔南奇は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. C-RAMP2<sup>-/-</sup>では、野生型と比較し、心臓に対する圧負荷の早期の段階から、心機能低下、心肥大、線維化が亢進した。</li><li>2. C-RAMP2<sup>-/-</sup>の心臓では、アポトーシス細胞の増加、電顕での心筋原線維の走行異常とミトコンドリアの形態異常を認めた。</li><li>3. C-RAMP2<sup>-/-</sup>の心臓では、ミトコンドリア関連遺伝子の発現低下を認めた。</li><li>4. C-RAMP2<sup>-/-</sup>の心筋細胞では、TAC 施行の有無に関わらず、細胞刺激時のカルシウムトランジェントの異常が確認された。</li><li>5. C-RAMP2<sup>-/-</sup>の心筋細胞では、イソプロテレノール刺激によって、心筋細胞肥大、酸化ストレスレベルの亢進に加え、ミトコンドリア数の減少、ミトコンドリア膜電位低下、ミトコンドリア関連因子の発現低下を認めた。</li><li>6. C-RAMP2<sup>-/-</sup>の心筋細胞では、ミトコンドリア呼吸と ATP 産生能の低下が確認された。</li><li>7. C-RAMP2<sup>-/-</sup>の心筋細胞では CREB の活性化の低下を認め、これがミトコンドリア新生のマスターレギュレーターである PGC-1 の発現低下と、ミトコンドリア機能異常につながったと考えられた。</li><li>8. RAMP3<sup>-/-</sup>では、TAC 後 4 週間の後期になってはじめて、コントロールに比較して、心機能の低下と冠動脈周囲の線維化の亢進が認められた。</li><li>9. RAMP3<sup>-/-</sup>の心臓では、C-RAMP2<sup>-/-</sup>で見られた、ミトコンドリアの構造異常や機能異常は認められなかった。</li><li>10. RAMP3<sup>-/-</sup>の心臓では、LYVE-1 免疫染色陽性のリンパ管数の減少を特徴的に認め、リンパ管内皮細胞のギャップ結合タンパクであるコネクシン 43 の発現低下を認めた。</li></ol> <p>以上の結果から、AM-RAMP2 系、AM-RAMP3 系はともに、心血管系ストレスに対する適切な応答に、重要な役割を果たしていることが明らかとなった。C-RAMP2<sup>-/-</sup>では、定常状態では、心エコーや心カテなどで評価した心機能は正常であったが、アポトーシス細胞の増加、カルシウムトランジェントの異常、ミトコンドリアの形態異常などが認められ、細胞レベルのサブクリニカルな異常は、既に有していると考えられた。このため、圧ストレスを加えた際に、すぐに顕著な表現型が現れたと考えられる。したがって、AM-RAMP2 系は心筋細胞のミトコンドリア機能維持に必須であり、ストレス応答の早期から必要であると考えられた。一方で、AM-RAMP3 系はリンパ管の恒常性制御により、より後期の段階でのストレス応答に必要であることが明らかとなった。AM-RAMP2 系、AM-RAMP3 系は、異なったメカニズムにより心臓の恒常性を制御しており、各々、心不全の治療標的として期待される結果と考えられた。</p> <p>以上の結果から、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			