

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1004 号	氏 名	山内 啓弘
論文審査担当者	主 査 菅野 祐幸 副 査 多田 剛 ・ 田淵 克彦		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>アドレノメデュリン(AM)は、多彩な生理活性を有する心脈管作動物質である。AMおよびそのファミリーペプチドの受容体である7回膜貫通型Gタンパク共役型受容体CLRには、受容体補助蛋白RAMPが結合する。RAMPサブアイソフォームのうちRAMP2またはRAMP3のいずれか1つがCLRに結合することにより、AMと親和性の高い受容体として機能する。しかし、これまでRAMP2とRAMP3の機能的な差異は不明なままであった。本研究では、RAMP2とRAMP3について、各々の遺伝子改変マウスを用い、両者の機能分化を検討した。</p> <p>その結果、山内啓弘は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. RAMP2ノックアウトマウス(-/-)は、胎生期に全身の浮腫や出血により致死となったが、成体での遺伝子欠損誘導後には血管炎や臓器障害が自然発症することから、AM-RAMP2系は血管の発生と恒常性維持双方に必須である事が示された。2. RAMP3-/-は胎生期の血管発生の異常は認められず、正常に出生した。成体での腫瘍移植モデルによる腫瘍血管新生の評価、腹部大動脈を用いたAortic Ring assayモデルによる新生血管の評価、下肢虚血血管新生モデルを用いた虚血性血管新生の評価等を行ったところRAMP3-/-では異常を認めないことから、AM-RAMP3系は、血管の発生、成体における血管新生には重要でないことが示された。3. 術後リンパ浮腫モデルでは、血管、リンパ管特異的RAMP2-/-共に浮腫に変化を認めなかったが、RAMP3-/-のみで浮腫の増悪を認めた。RAMP3-/-では、新生リンパ管数、血管数に変化はないものの、リンパ管の異常拡張、間質浮腫の増悪、炎症細胞浸潤の亢進が認められた。4. RAMP3-/-では、耳介、尾部のリンパ管造影においてリンパ管ドレナージの不良が認められ、腸管リンパ管による乳糜輸送において脂質の吸収遅延が認められた。5. RAMP3-/-では、リンパ管内皮の形成不全、ミトコンドリアの空胞変性、繫留フィラメントの形成不全が特徴的に観察された。6. RAMP3-/-の初代培養リンパ管内皮細胞では、リンパ管関連因子発現が低下しており、この細胞を用いたscratch assayでは遊走能が低下していた。この遊走能の低下は、AM添加によって回復しなかった。7. RAMP3-/-リンパ管内皮細胞では、細胞増殖に関わるErkの活性化に変化が認められなかったのに対し、細胞生存に関わるAktの活性化の低下が認められた。 <p>以上の結果から、山内啓弘は、AM-RAMP2系が発生段階の血管新生、成体での血管恒常性を制御しているのに対し、AM-RAMP3系は成体でのリンパ管機能を制御していることをはじめて明らかとした。よって、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>			