

北里大学大学院獣医学系研究科

博士課程学位論文審査の結果と最終試験の成績

2023年2月16日

学位論文題目

アディポサイトカイン chemerin による中枢制御を介した高血圧症の新たな病態機序解明

氏名 山本 篤範 所属 獣医学専攻 獣医薬理学

審査委員 主査 北里大学 教授 久留主 志朗



副査 北里大学 教授 佐々木 宣哉



副査 北里大学 准教授 鎌田 亮



副査 東京農工大学 准教授 臼井 達哉







審査の結果

合格


最終試験の成績

優

## 論文審査の要旨および担当者

学位申請者	山本 篤範 (DV20006 獣医薬理学)
学位論文題目	アディポサイトカイン chemerin による中枢制御を介した高血圧症の新たな病態機序解明
担当者	主査 北里大学 教授 久留主 志朗  副査 北里大学 教授 佐々木 宣哉  副査 北里大学 准教授 鎌田 亮  副査 東京農工大学 准教授 臼井 達哉 

### 論文審査の要旨

本博士論文は中枢性血圧制御と高血圧症のメカニズムの一端を明らかにする目的で、脳内における chemerin とその受容体とされる chemokine-like receptor 1 (CMKLR1)のシグナルがラットの全身血圧と高血圧症の病態に及ぼす影響を調べている。本研究の背景として、炎症性反応等に関与するアディポサイトカインである chemerin が、マウスにおいて末梢の血管平滑筋細胞における増殖・遊走能の亢進と収縮の増強を介して昇圧作用を示すことが、著者の所属する研究室の先行研究で明らかにされていた。しかし、心拍出量や血管収縮 の調節を介して血圧を制御する心血管運動中枢が存在する延髄や間脳視床下部周辺での chemerin/CMKLR1が全身血圧に及ぼす影響は全く検討されていなかった。そこでまず第一章でヒト chemerin-9 急性脳室内投与が全身血圧に及ぼす影響とメカニズム、第二章では chemerin C末端断片の動物種差とアミノ酸配列と昇圧効果との関連性の検討、最後の第三章で本態性高血圧症モデルラットの脳内における chemerin/CMKLR1が全身血圧に及ぼす影響、を調べている。

はじめにヒト全長 chemerin の活性断片であるヒト chemerin-9 (chemerin 157S の C 末端側ノナペプチド) の急性脳室内投与が全身血圧に及ぼす影響とメカニズムを検討している。まず正常血圧の Wistar ラットを用いて受容体 CMKLR1 の働きを small interfering RNA (siRNA) 投与で検討したが、control siRNA 投与群との間に差は見られなかった。chemerin-9 ペプチドの投与は control siRNA 脳室内前投与ラットの全身性平均血圧を上昇させたが、この効果は CMKLR1 siRNA 投与で抑制され、同時に室傍核の CMKLR1 タンパク質発現の抑制も観察された。さらに血清中 adrenaline 濃度の定量と  $\alpha 1$  adrenaline 受容体遮断薬 prazosin の投与効果の検討から、ヒト chemerin-9 脳室内投与の昇圧効果は、交感神経系の活性化を介していることを初めて見出した。

続く第二章では chemerin の動物種とアミノ酸配列の違いを同じく脳室内投与による昇圧作用を指標に検討した。その結果、ラット chemerin-9 は効果が無く、マウス chemerin-9 は投与 2 - 4 分後をピークとする有意な上昇を示したが、ヒト chemerin-9 の効果に比べ軽微であった。マウス chemerin-8 及び-7 は昇圧効果を消失した。これらのことから、chemerin 断片の昇圧活性には、動物種差が見られる N 末端側の 2 個のアミノ酸と、C 末端側アミノ酸が重要であることを明らかにした。

最後の第三章では本態性高血圧症モデル spontaneously hypertensive rat (SHR) を用いて chemerin/CMKLR1 シグナルの意義を検討している。正常血圧を示す対照ラットである WKY と比較して、SHR の CMKLR1 タンパク質発現は脳室周囲組織で亢進し、他の chemerin 受容体である CCRL2 の発現には差が無かった。またリガンドの chemerin タンパク質発現は脳室周囲、室傍核、血漿、脂肪組織 及び脳脊髄液中では差がなかった。また機能実験として CMKLR1 siRNA 投与により SHR の収縮期血圧は control siRNA 投与と比較して有意に低下したが (1 - 3 日間)、心拍数には影響しなかった。以上より、SHR では室傍核における CMKLR1 タンパク質発現の亢進が全身血圧の上昇に関与することを初めて明らかにしている。

以上のように本研究は、中枢において chemerin が室傍核に発現する CMKLR1 に作用し交感神経活性の亢進を介して全身血圧を上昇させることをラットモデルを用いて明らかにし、本態性高血圧症の病態に少なくとも部分的に関与するという新たな機構を提示した。血圧変動を最終的な指標として一貫して *in vivo* を主体とした研究を進展させて来ており、第二章で検討された chemerin 分子の構造活性関連と生理学的意義づけや拮抗薬開発などをさらに発展させることで、脳内 chemerin/CMKLR1 シグナルを標的とした高血圧症の予防や治療法開発に繋がる可能性は十分に期待させる。これらの研究業績から、同氏が研究遂行能力と論文作成能力のいずれも十分に有していると判断される。

以上の総合的観点から、山本氏は基礎獣医学における十分な研究業績と研究遂行能力、並びに学力を有していると判断され、博士（獣医学）授与に相当すると審査員一同で判断した。

## 最終試験の結果の 要旨および担当者

学位申請者	山本 篤範 (DV20006 獣医薬理学)
学位論文題目	アディポサイトカイン chemerin による中枢制御を介した高血圧症の新たな病態機序解明
担当者	主査 北里大学 教授 久留主 志朗 副査 北里大学 教授 佐々木 宣哉 副査 北里大学 准教授 鎌田 亮 副査 東京農工大学 准教授 臼井 達哉

**成績：優**

### 最終試験の結果の要旨

審査員一同は、論文提出者に対し、2023年2月16日、その論文内容および関連事項について詳細な質疑を行った。その結果、論文提出者は博士（獣医学）の学位を受けるに相応しい学識と能力を有するものと認め、優と判定した。