





審査結果報告書

平成 26年 2月 6日

主査	氏名	高桐 晶士	
副査	氏名	七里 真矢	
副査	氏名	阿古 雅司	
副査	氏名	渡邊 昌彦	

1. 申請者氏名 : DM10015 藏重 千絵

2. 論文テーマ :

Roles of Receptor Activity-Modifying Protein 1 in Angiogenesis and Lymphangiogenesis during Skin Wound Healing in Mice
(マウス創傷治癒時の血管新生・リンパ管新生における受容体活性調節蛋白1の役割)

3. 論文審査結果 : 受容体活性調節蛋白1 (RAMP1)は、カルシトニン受容体様受容体 (CLR)とヘテロダイマーを形成し、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)を形成している。CGRPは神経系に発現し、さまざまな作用があるが、血管新生にもかかわることが明らかにされてきた。本研究では、RAMP1に注目し、創傷治癒とその脈管新生におけるCGRP-RAMP1シグナルの役割について研究されたものである。方法は野生型マウス (WT)とRAMP^{-/-}を使用して行われ、マウス背部の創傷治癒の比較によって行われた。また、脈管新生の評価も行われた。結果によるとWTに比べるとRAMP^{-/-}では、早期において、創傷治癒の遅延が認められた。また、肉芽形成組織における血管内皮マーカーCD31の免疫染色ではRAMP^{-/-}で血管密度が抑制され、血管新生増強因子VEGF-Aの発現も同様に抑制されており、血管新生にCGRP-RAMP1シグナルが関与していることが示された。また、血管におけるRAMP1の局在を調べたところ、健常皮膚の血管上にはRAMP1の発現が認められるものの、肉芽組織内の新生血管には発現が認められず、RAMP1シグナルは血管新生に関与するものの、新生血管の内皮細胞には直接関与していない可能性が示唆された。また、繊維芽細胞とマクロファージに着目した実験からは両者にRAMP1が発現していた。さらに、マクロファージがCGRPの刺激によりVEGF-Cの産生を促進し、リンパ管新生も誘導していることを明らかにした。加えて、肉芽組織におけるVEGF-Cを介したリンパ管新生にCGRP-RAMP1シグナルが関与していることが示された。最終的には、肉芽組織では骨髄から動員されたマクロファージがCGRPの刺激を受け、VEGF-A, VEGF-Cの産生を介して血管新生、リンパ管新生を増強させていることを明らかにした。本研究は早期創傷治癒に重要な因子を明らかとするものであり、医学博士の学位を与えるにふさわしい研究と判定した。