

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 渡辺 芳雄

論 文 題 目

**Adiponectin Ameliorates Endotoxin-Induced
Acute Cardiac Injury**

(アディポネクチンはエンドトキシンによって誘発された
急性心障害を改善する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

小寺 泰弘



名古屋大学教授

委 員

大石 幾二



名古屋大学教授

委 員

神谷 香一郎



名古屋大学教授

指 導 教 授

古森 公浩



論文審査の結果の要旨

C57/BL6J 野生型マウス (WT マウス) およびアディポネクチン欠損マウス (APN-KO マウス) に、リポポリサッカライド (LPS) を単回腹腔内注射し、アディポネクチンの敗血症発症時における心機能低下に対する意義につき検討した。LPS 投与 6 時間後の心エコーによる心機能評価では、APN-KO と WT マウスの両方で LVDs の増加と %FS の減少が認められた。APN-KO マウスでは WT マウスに比べ、LPS 投与後に LVDs がより増加し、%FS は有意に減少した。そしてアデノウイルスを用いてアディポネクチンを投与することにより、WT マウスと APN-KO マウスの両方で LPS 投与後の %FS が有意に増加した。また、APN-KO マウスでは、LPS 投与後の心筋組織での TNF- α 、IL-6 の発現が WT マウスと比較して有意に増加した。さらに APN-KO マウスに対してエタネルセプトを投与すると、LPS によって誘発される %FS の減少が有意に抑制された。

以上より、アディポネクチンは LPS 投与に伴う急性心障害に対して保護的作用を有することを示した。そのメカニズムとして、アディポネクチンが炎症性サイトカインの発現を制御することにより、心臓における炎症反応を抑制していることが示唆された。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. マウスに対する心エコーは鎮静をせずに行った。エコー評価に時間がかかるとマウスが衰弱するため短時間で評価する必要がある、正確な評価には熟練を要した。他の論文では、マウスの心機能の評価する場合、鎮静下で心エコーを行っているものが多かったが、鎮静による心機能低下により LPS による心障害の程度が正確に評価されない可能性があったため鎮静を行わなかった。
2. チアゾリジン誘導体であるピオグリタゾン (商品名: アクトス) は血中アディポネクチン濃度を上昇させ、インスリン抵抗性を改善することが知られている。
3. LPS を投与したマウスから摘出した心筋組織の HE 染色では、WT マウスと APN-KO マウスの両方で心筋への好中球浸潤を認め、その程度は WT マウスに比べて APN-KO マウスにおいてより強かった。また、通常的心筋炎の心筋組織ではリンパ球浸潤が主体となるため、LPS による心筋障害の像とは異なる。
4. アディポネクチン受容体には、AdipoR1 と AdipoR2 があり、AdipoR1 は骨格筋、血管、膵 β 細胞、視床下部などに、AdipoR2 は肝臓や脂肪組織などに存在する。いずれの受容体もブドウ糖取り込みや中性脂肪の燃焼を促進し、動脈硬化予防などに関与している。

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	渡辺 芳雄
試験担当者	主査	小寺 本弘	大石 コツヤ	神谷 香一郎
	指導教授	古森 公浩		

(試験の結果の要旨)

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。

1. マウスに対する心エコーの苦勞とコツについて
2. アディポネクチンの臨床での応用について
3. LPS によって引き起こされる心筋障害と心筋炎との違いについて
4. アディポネクチンの作用する部位について

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、血管外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。