

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 方 麗 欣

論 文 題 目

Omentin attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in apolipoprotein E-knockout mice

(オメンチンは、アポリポプロテイン E 欠損マウスにおいて、アンジオンテンシン II 誘導性の腹部大動脈瘤形成を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

古 森 公 浩

名古屋大学教授

委員

碓 氷 章 彦

名古屋大学教授

委員

葛 谷 雅 文

名古屋大学教授

指導教授

室 原 豊 明

論文審査の結果の要旨

肥満で低下する新規の抗炎症性アディポカインであるオメンチンの、腹部大動脈瘤発症進展に対する作用を解析した。動脈硬化易惹起性 apoE-KO マウスとオメンチントランスジェニックマウス (OMT-Tg) を交配し apoE-KO/OMT-Tg を作製し、このマウスと apoE-KO マウスにアンジオテンシン (Ang) II を持続注入することで大動脈瘤を発生させるモデルを作製した。apoE-KO/OMT-Tg マウスは apoE-KO と比較して腹部大動脈瘤サイズが有意に小さく、血管壁での弾性繊維破壊や MMP9, MMP2 の発現、炎症反応も低下していた。ヒト単球由来マクロファージ及びヒト血管平滑筋細胞を用いた検討でも、オメンチン蛋白の投与は、LPS/TNF α 誘導性の MMP9/MMP2 と炎症性メディエーターの発現上昇を抑制した。apoE-KO/OMT-Tg の血管壁では apoE-KO マウスと比較して Akt リン酸化が亢進しており、培養マクロファージ、平滑筋細胞のいずれにおいても、オメンチン蛋白添加により Akt リン酸化の亢進を認めた。PI3 キナーゼ/Akt シグナル阻害剤 (LY294002) または integrin α V β 3 中和抗体によりオメンチンの MMP9/MMP2、炎症性メディエーターの発現抑制作用が解除されることより、オメンチンは integrin α V β 3/Akt シグナルを介して腹部大動脈瘤の発症進展を抑制することが示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 腹部大動脈瘤患者におけるオメンチン血中濃度を検討した報告はない。しかし動脈硬化患者や、肥満では、オメンチンの血中濃度が減少するという報告があり、腹部大動脈瘤患者でも、血中濃度が低下している可能性は十分考えられる。今後、臨床検体を用いた検討を施行したいと考えている。
2. オメンチンの特異的な受容体の報告はないが、本研究においてヒト単球由来マクロファージ及びヒト血管平滑筋細胞で integrin α V β 3 中和抗体によりオメンチンの MMP9/MMP2 と炎症性メディエーター抑制作用が解除されることより、オメンチンは integrin α V β 3 を受容体として、その作用を発揮する可能性がある。今後オメンチンと integrin α V β 3 の結合について免疫沈降を用いて解析するとともに、インテグリン RGD 配列の中和ペプチド (GRGDSP) を用いた検討も予定している。
3. 腹部大動脈瘤周囲脂肪においてオメンチンの発現を検討した報告はないが、弁膜症や冠動脈バイパス手術を受けた患者において、動脈周囲脂肪におけるオメンチンの発現が上昇するという報告があり、腹部大動脈瘤周囲脂肪組織でもオメンチンの発現が変化し、病態に影響を与える可能性は考えられる。

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	方 麗 欣
試験担当者	主査	古森公浩	副査 ₁	碓氷章彦
	副査 ₂	葛谷雅文	指導教授	室原豊明
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 腹部大動脈瘤患者において、オメンチンの血中濃度は変化するか。2. オメンチンの受容体について。3. 腹部大動脈瘤周囲の脂肪組織におけるオメンチンの発現と作用について。 <p>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、循環器内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。</p>				