

主論文の要旨

**Omentin functions to attenuate cardiac
hypertrophic response**

〔 オメンチンは心臓肥大反応を抑制する機能を有する 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

松尾 一宏

【背景】

肥満状態は心筋肥大に特徴付けられる病的な心臓リモデリングに関与している。脂肪組織はさまざまなアディポサイトカインを分泌しており、このアディポサイトカインが遠隔臓器に直接影響を与える内分泌臓器として機能している。この肥満に伴うアディポサイトカインの異常調節が心臓病を含む肥満関連疾患と関係していることがわかってきたが、肥満が心臓肥大の過程にどのような影響を及ぼすのか分子レベルでまだ完全にわかっていない。

オメンチンはインテレクチン1ともいわれ、ヒトの内臓脂肪に多く発現するアディポサイトカインである。オメンチン血中濃度の低下はメタボリック症候群や2型糖尿病と関連し、冠動脈疾患患者では健常者と比べ、オメンチン血中濃度が低下していることが報告されている。これまでのマウスでの実験でオメンチンは内皮機能の改善や虚血に対する血管新生の促進作用があり、また虚血再灌流障害後の心筋障害の減少作用が報告されている。しかしオメンチンの病的な心臓リモデリングに対する効果はまだわかっておらず、オメンチンが心臓肥大反応を制御しているかどうか検討する。

【結果】

オメンチン全身投与は心臓肥大を抑制した(Fig1)

アデノウイルス発現系を用い、ヒトオメンチンを経静脈的に全身投与し、3日後に大動脈縮索手術(TAC)または浸透圧ポンプによるアンギオテンシン2 (Ang II)持続投与を行い、圧負荷心肥大モデルを作成し、14日後に評価した。アデノウイルス投与後、5日にてヒトオメンチン血中濃度は $584.7 \pm 145.2 \text{ ng/ml}$ であった。TAC または Ang II による心体重比の増加は、オメンチン群で減少していた。また心臓超音波検査にて検討したところ、TAC または Ang II による左室中隔壁厚(IVS)、左室後壁(LVPW)の壁厚の増加はオメンチン群で抑制された。さらに HE 染色による心筋細胞断面積やマッソントリクローム染色による間質の繊維化は TAC または Ang II により増加するが、これらはオメンチン群で有意に抑制された。

培養心筋細胞におけるオメンチンの心臓肥大抑制効果(Fig2)

培養心筋細胞に対し、フェニレフリン(PE)刺激は心筋細胞表面積の増加をもたらすが、ヒトオメンチンリコンビナント蛋白の前投与はこれを抑制した。また、心筋肥大のマーカである ANF, BNP の mRNA の発現を検討したところ、オメンチンは PE による ANF, BNP の発現を有意に抑制した。心筋細胞肥大における重要なメディエーターの一つである ERK につき、検討した。培養心筋細胞においてオメンチンは PE による ERK のリン酸化を抑制した。また、野生型マウスの心筋組織において、オメンチン投与は TAC または Ang II による ERK リン酸化を抑制した。

オメンチンの AMPK を介した抗心肥大効果(Fig3)

以前の報告で、AMPK が心臓肥大反応を抑制するとの報告があり、オメンチンの抗

心肥大効果における AMPK の関与の可能性を考えた。培養心筋細胞において dn-AMPK 導入による AMPK 活性の遮断はオメンチンの PE による心筋肥大、ERK のリン酸化の抑制効果をリバースした。

つぎに培養心筋細胞において、ERK の上流シグナルである Ras へのオメンチンの効果を検討した。PE 刺激により Ras 活性は上昇したが、オメンチン投与によりこれを有意に抑制した。また AMPK 活性の遮断により、オメンチンの PE による Ras 活性の抑制効果をリバースした。よってオメンチンによる AMPK 活性化は ERK の活性を Ras を介して制御していた。

野生型マウスの心筋組織において、TAC は AMPK のリン酸化をわずかに上昇させたが、オメンチンの投与により、TAC による AMPK のリン酸化をさらに増加させた。

脂肪特異的ヒトオメンチントランスジェニック (OMT-TG) マウスでは TAC による心臓肥大が抑制されていた (Fig4, Table1)

脂肪由来のオメンチンの心臓肥大に対する効果を検討するため、AP2 プロモーターを用い、脂肪特異的 OMT-TG マウスを作成した。この OMT-TG マウスと野生型マウスに TAC を施行した。OMT-TG マウスにおいて、ヒトオメンチン血中濃度は $948.3 \pm 92.8 \text{ ng/ml}$ であった。OMT-TG マウスにおいて、TAC 後の心体重比は野生型マウスと比べ、有意に減少していた。また心臓超音波検査にて検討したところ、OMT-TG マウスにおいて、TAC 後の IVS と LVPW は野生型マウスと比べ、有意に減少していた。

TAC 後の心筋組織において、OMT-TG マウスでは野生型マウスと比べ有意に心筋細胞断面積が減少し、ANF, BNP の発現も有意に低下しており、さらに間質の繊維化、ERK のリン酸化も減少していた。

最後に TAC 術後 42 日でのオメンチンの心機能への効果を心臓超音波検査にて評価した。OMT-TG マウスでは野生型マウスと比べ、TAC 術後 42 日の左室内径短縮率 (%FS) は有意に改善していた。

【考察】

今回、脂肪由来のオメンチンが病的な心臓リモデリングを抑制することを初めて報告した。圧負荷心肥大モデルにおいて、オメンチンの全身投与は心臓肥大、左心不全、間質の繊維化を改善した。また同様に、脂肪特異的トランスジェニックマウスによるオメンチンの過剰発現は圧負荷による心肥大を抑制した。さらにオメンチンリコンビナント蛋白投与はアゴニスト刺激による肥大反応を抑制した。オメンチン血中濃度は肥満関連疾患患者では低下していることから、これらの結果はオメンチンが肥満患者において、心臓肥大から保護するアディポサイトカインであることが示唆された。

AMPK 活性は心臓肥大反応を抑制することが報告されており、今回の結果も AMPK 活性の遮断はオメンチンのアゴニスト刺激による心筋細胞肥大の抑制効果をリバースした。またオメンチンは圧負荷での心筋の AMPK 活性を上昇させた。よってオメンチンの心臓肥大抑制効果はおそらく心筋細胞での AMPK 活性の刺激によるもので

ある。近年、我々はオメンチンが心筋細胞での AMPK 活性を上昇させることを介して、虚血再灌流障害後の虚血サイズや心筋細胞のアポトーシスを減少させることを報告し、またオメンチンが AMPK を介し、血管内皮機能を調節していることを報告した。これらの結果より、オメンチンによる AMPK の活性化は心血管系におけるオメンチンの有益な共通経路である可能性がある。

ERK 活性は PE による心筋細胞肥大を介在しており、本研究でもオメンチンは PE による ERK のリン酸化を抑制した。また圧負荷後の心筋組織において、オメンチンは ERK のリン酸化を抑制した。さらに OMT-TG マウスへの圧負荷後の心筋組織において、ERK のリン酸化は抑制されていた。このことからオメンチンの心臓肥大抑制効果は ERK の抑制によると示唆された。AMPK 活性化は心筋細胞を含むさまざまな細胞でアゴニスト刺激による ERK の活性化を抑制することが報告されており、本研究でも心筋細胞において、AMPK 活性の遮断はオメンチンの PE による ERK リン酸化の抑制効果をリバースした。さらにオメンチンは PE 刺激による Ras の活性化を AMPK を介し抑制した。このことから AMPK による Ras/ERK シグナルの抑制はオメンチンの抗心臓肥大効果に寄与していることが示された。

【結論】

オメンチンが病的な心臓肥大の進展を AMPK を介し抑制することが明らかとなった。オメンチンは心臓肥大の治療における治療標的分子となる可能性が示唆された。