

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 松尾 一宏

論 文 題 目

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)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委 員 大磯 29P 

名古屋大学教授

委 員 碓氷 章考 

名古屋大学教授

委 員 古森 公浩 

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





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、間質の繊維化を改善した。また、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。オメンチンはPEによるERKのリン酸化を抑制し、圧負荷後の心筋組織においても、オメンチンはERKのリン酸化を抑制した。よってオメンチンの心臓肥大抑制効果はERKの抑制によると考えられた。さらにAMPK活性の遮断はオメンチンのPEによるERKのリン酸化の抑制効果をリバースした。このことから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示された。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。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究結果より、オメンチンは肥満状態で心臓を肥大から保護する効果のあるアディポカインであると考えられる。またこれまでの動物実験でオメンチンは血管内皮機能、血管リモデリング、虚血における心筋障害において有益な作用があることが報告されており、オメンチンの産生を増やすことやオメンチンのシグナルを活性化する治療方針が肥満に伴う心血管病の治療に有用であると考えられる。
2. オメンチンは肥満患者にて血中濃度が低下しており、肥満患者では心臓肥大が多いことが報告されている。本研究において、オメンチンは心臓肥大を抑制しており、肥満患者でのオメンチンの低下が心臓肥大を悪化させる一因である可能性があり、治療標的分子となる可能性があると考えられる。
3. マウスオメンチンとヒトオメンチンでは、発現組織の違いや重合数の違いなどがあるが、相同性が約82%と高く、これまでも動脈障害モデルや心筋虚血再灌流モデルにおいて、ヒトオメンチンがマウスにおいて有効であったことから、ヒトオメンチンをマウスに使用した実験を行った。オメンチンの心臓肥大抑制効果においては、ヒトオメンチンがマウスにおいても有効であったと考えられ、そしてヒトにおいても有効である可能性があると考えられる。

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	松尾 一宏
試験担当者		主査	大磯 功也  碓氷 尊彦  古森 公浩 	
		指導教授	室原 豊明 	

(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. オメンチンの臨床応用への展望について
2. 肥満と新肥大との関連にオメンチンがどのように関与しているのか?
3. マウスとヒトでオメンチンの違いがあるが、ヒトオメンチンを用い、効果があるのはなぜか?

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。