

別紙 1 - 1

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 大高 直也

論 文 題 目

Myonectin Is an Exercise-Induced Myokine That Protects the Heart  
From Ischemia-Reperfusion Injury

(運動誘発性マイオカインであるマイオネクチンは虚血再灌流障害に対して心臓を保護する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 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

委員

菅波孝祥



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

持久性運動は心保護作用を有するが、その機序は明らかでない。我々は、マウストレッドミル運動モデルを用いて、持久性運動により発現が増加するマイオカインであるマイオネクチンに着目し、心筋虚血障害に対する作用を検討した。マイオネクチン欠損マウスに対し、心筋虚血再灌流障害モデルを作成したところ、野生型マウスと比べて梗塞サイズが有意に増加し、虚血心筋におけるアポトーシスの増加と炎症性サイトカインの発現増加も認めた。培養心筋細胞において、マイオネクチンは、フィンゴシン-1-リン酸 (S1P) 依存的に cAMP/Akt の活性化を介して低酸素刺激によるアポトーシスを抑制した。培養マクロファージにおいても、マイオネクチンは同シグナルを介して、LPS 刺激による炎症性サイトカインの発現を抑制した。従って、マイオネクチンは S1P/cAMP/Akt シグナルを介して心筋でのアポトーシスと炎症反応を抑制することにより心筋保護的に作用する運動誘発性マイオカインであると示唆された。

本研究に対して、以下の点を議論した。





1. マイオネクチン以外の持続運動による心保護に関しては、 $\beta 3$  アドレナリンレセプターを介した eNOS 経路の活性化や MicroRNA222 によるリモデリング抑制、IGF-1 レセプターからの PI3K/Akt 経路を介した心保護作用などが報告されている。

2. 培養骨格筋細胞にフォルスコリンやイオノマイシンを投与し、細胞内カルシウムや cAMP を上昇させ、筋収縮を模倣させると刺激後マイオネクチンの発現が上昇することが分かっている。これらの知見を踏まえると、筋収縮が引き金となり、マイオネクチンの転写が促進されることが予想されるが、詳細なメカニズムに関しては不明である。

3. マイオネクチンは、Akt シグナルを活性化するため、心筋細胞肥大や骨格筋肥大が懸念されるが、野生型マウス、マイオネクチン過剰発現マウス、マイオネクチン欠損マウスにおいて、ベースラインでの心筋重量や心筋細胞サイズ、骨格筋重量に差がないことを考えると、障害時に障害部位のレセプター発現が増加し、マイオネクチンが集積し、生理的活性を示すものと考えられる。

4. 持続運動では心筋梗塞後の心予後が改善することが疫学的に示されているが、そのメカニズムは不明であった。今回の研究で、そのメカニズムの一端をマイオネクチンが担っている可能性が明らかとなり、非常に価値の高いものであると考える。心血管疾患予防・治療や運動を模倣する創薬開発に対してはマイオネクチンが標的分子となり得る。創薬において、骨格筋でのマイオネクチンの発現を上げる方法と、レセプターに対する低分子リガンドを作成する方法がある。マイオネクチンはタイプ 1 筋線維に多く発現していることから、PPAR $\delta$  アゴニストなどのタイプ 1 筋線維の活性化剤を用いることで、骨格筋内のマイオネクチンの発現が上昇する可能性もある。また、マイオネクチンのレセプターについては未だ同定されておらず、今後の検討課題である。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	大高 直也
試験担当者	主査	碓氷 章孝 	副査 <sub>1</sub>	古森 公浩 
	副査 <sub>2</sub>	菅坂 寿祥 	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"> <li>1. マイオネクチン以外の持続運動による心保護作用について</li> <li>2. マイオネクチンの骨格筋での転写様式について</li> <li>3. マイオネクチンの心筋や骨格筋への副作用について</li> <li>4. 本研究の意義および創薬について</li> </ol> <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>				