

ー千里ライフサイエンス新適塾ー
「難病への挑戦」第20回会合

『循環器疾患克服へのカギ
ー臓器間ネットワークの観点よりー』

講師 大内 乗有（おおうち のりゆき）
名古屋大学大学院医学系研究科
分子心血管病学講座
教授

日時 2014年12月3日（水） 18:00～20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル
講演会 8階 801・802号室 （18:00～19:00）
懇親会 7階 701号室 （19:00～20:00）

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

菊池 章（大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授）
山下 俊英（大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号
千里ライフサイエンスセンタービル20階
E-mail : dsp@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001
<http://www.senri-life.or.jp>

『循環器疾患克服へのカギ

－臓器間ネットワークの観点より－』

名古屋大学大学院医学系研究科

分子心血管病学講座

教授 大内 乗有

我が国をはじめとする先進国では虚血性心疾患や動脈硬化を代表とする循環器疾患の発症率や死亡率は高く、これらの病態解明や予後を改善させる有効な薬物治療の確立が必要である。近年の生活習慣の変化に伴い、肥満を基盤とした糖尿病、高脂血症、高血圧を高率に合併するメタボリックシンドロームとその終末像ともいえる心血管病は社会的問題となってきた。脂肪組織は「アディポサイトカイン」と総称される生理活性物質を分泌する内分泌臓器であり、肥満に伴うアディポサイトカインの産生異常が代謝性疾患や心血管病の発症、進展に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。多くのアディポサイトカインは、肥満に伴い産生が増加し肥満合併症に促進的に作用する。一方で、肥満により産生が低下するアディポサイトカインも存在し、代表的なアディポサイトカインは心血管疾患に対して防御的に作用するアディポネクチンである。我々は、肥満状態により制御されるアディポサイトカインのスクリーニングを行い、糖代謝や心血管系制御に関わるいくつかのアディポサイトカインを見出してきた。内臓脂肪に高発現しているオメンチンは虚血性心疾患患者で血中濃度が低下し、末梢血管障害や心筋虚血障害に保護的に作用する。また、我々が同定・命名したアディポリンは糖代謝改善作用を有する。

一方、近年の研究成果によると、骨格筋も「マイオカイン」と総称すべき分泌蛋白を産生することにより、近傍や遠隔臓器に影響を与え、運動によるマイオカインの産生変化が代謝性疾患や心血管病に関与することが明らかになってきた。我々は、骨格筋肥大によって誘導されるマイオカインとして follistatin-like 1 に注目し、follistatin-like 1 が心血管保護的に作用することを明らかにした。

本講演では、我々が着目しているアディポサイトカインやマイオカインによる臓器間ネットワークの観点より、虚血性心疾患などの循環器疾患の病態解明と新規治療法の開発への取り組みについて紹介したい。

【講師学歴/職歴】

- 1990 年 大阪大学医学部卒業
1994 年 大阪大学医学部第 2 内科研究生
2003 年 ボストン大学ワイタッカー心血管研究所研究員
2005 年 ボストン大学ワイタッカー心血管研究所助教
2010 年 名古屋大学大学院医学系研究科 分子循環器学寄附講座教授
2014 年 名古屋大学大学院医学系研究科 分子心血管病学寄附講座教授

【主要論文】(*Corresponding author)

1. Hayakawa S, Ohashi K, Shibata R, Kataoka Y, Miyabe M, Enomoto T, Joki Y, Shimizu Y, Kambara T, Uemura Y, Yuasa D, Ogawa H, Matsuo K, Hiramatsu-Ito M, van den Hoff MJ, Walsh K, Murohara T, **Ouchi N***. Cardiac Myocyte-Derived Follistatin-Like 1 Prevents Renal Injury in a Subtotal Nephrectomy Model. **J Am Soc Nephrol**. 2014 in press.
2. Kataoka Y, Shibata R, Ohashi K, Kambara T, Enomoto T, Uemura Y, Ogura Y, Yuasa D, Matsuo K, Nagata T, Oba T, Yasukawa H, Numaguchi Y, Sone T, Murohara T, **Ouchi N***. Omentin prevents myocardial ischemic injury through AMPK- and Akt-dependent mechanisms. **J Am Coll Cardiol**. 2014;63:2722-33.
3. Uemura Y, Shibata R, Ohashi K, Enomoto T, Kambara T, Yamamoto T, Ogura Y, Yuasa D, Joki Y, Matsuo K, Miyabe M, Kataoka Y, Murohara T, **Ouchi N***. Adipose-derived factor CTRP9 attenuates vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation. **FASEB J**. 2013;27:25-33.
4. Ogura Y, **Ouchi N***, Ohashi K, Shibata R, Kataoka Y, Kambara T, Kito T, Maruyama S, Yuasa D, Matsuo K, Enomoto T, Uemura Y, Miyabe M, Ishii M, Yamamoto T, Shimizu Y, Walsh K, Murohara T. Therapeutic impact of follistatin-like 1 on myocardial ischemic injury in preclinical animal models. **Circulation**. 2012;126:1728-38.
5. Kambara T, Ohashi K, Shibata R, Ogura Y, Maruyama S, Enomoto T, Uemura Y, Shimizu Y, Yuasa D, Matsuo K, Miyabe M, Kataoka Y, Murohara T, **Ouchi N***. CTRP9 protects against myocardial injury following ischemia-reperfusion through AMPK-dependent mechanism. **J Biol Chem**. 2012;287:18965-73.
6. Enomoto T, Ohashi K, Shibata R, Higuchi A, Maruyama S, Izumiya Y, Walsh K, Murohara T, **Ouchi N***. Adipolin/C1qdc2/CTRP12 protein functions as an adipokine that improves glucose metabolism. **J Biol Chem**. 2011;286:34552-8.

7. **Ouchi N***, Higuchi A, Ohashi K, Oshima Y, Gokce N, Shibata R, Akasaki Y, Shimono A, Walsh K. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. **Science**. 2010;329:454-7.
8. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, Funahashi T, **Ouchi N***, Walsh K. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2- dependent mechanisms. **Nature Med**. 2005;11:1096-103.
9. **Ouchi N**, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. **Circulation**. 2003;107:671-4.
10. **Ouchi N**, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. **Circulation**. 2001;103:1057-63.
11. **Ouchi N**, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. **Circulation**. 1999;100:2473-6.