

Title	Protective mechanism and therapeutic application of an adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, against arteriosclerosis
Author(s)	岡本, 芳久
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/43883
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	岡本芳久
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 17606 号
学位授与年月日	平成 15 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	Protective mechanism and therapeutic application of an adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, against arteriosclerosis. (脂肪細胞由来血漿蛋白アディポネクチンの動脈硬化防御機構の解明と治療への応用)
論文審査委員	(主査) 教授 松澤 佑次 (副査) 教授 堀 正二 教授 金田 安史

論文内容の要旨

【目的】

脂肪組織は、人体における主要なエネルギー貯蔵庫としての役割だけでなく、アディポサイトカインと総称し得る様々な生理活性物質を分泌する巨大な内分泌臓器であり、アディポサイトカインの分泌異常がいわゆる「生活習慣病」の発症と密接に結びついていることが明らかになりつつある。内臓脂肪過剰蓄積は、動脈硬化惹起性の病態であるが、脂肪組織と血管病を結ぶ分子機構は長らく不明であった。我々は、アディポサイトカインの分泌異常が直接的に病態発症に関与するという脂肪細胞中心仮説に基づいた一連の研究からアディポネクチンを発見した。臨床研究の結果から、内臓脂肪蓄積に伴いアディポネクチン血中濃度が低下すること、低アディポネクチン血症が冠動脈疾患発症の危険因子となることが判明した。我々は、アディポネクチンの血管病発症への機序を解明すべく基礎検討を進め、培養細胞系においてアディポネクチンが、単球の血管内皮への接着、マクロファージの泡沫化、血管平滑筋細胞の増殖といった動脈硬化の進展の上で重要な各ステップにおいて抑制的に作用することを明らかにした。本研究では、これらの実験結果から、脂肪細胞分泌因子アディポネクチンが生体において動脈硬化を防御し得るかを明らかにするため、以下の研究を行った。

【方法ならびに成績】

(研究 1) アディポネクチンは、構造上コレクチンファミリーに類似し、Solid-phase binding assay にてマトリクス分子との結合を検討したところ、血管内膜下に存在するコラーゲン I、III、V と特異的かつ高い結合能を有していた。そこで、バルーンカテーテルを用いたラット血管内皮傷害モデルにおけるアディポネクチンの局在を免疫染色法にて検討すると、傷害急性期の血管壁にアディポネクチンの集積が認められた。従って、アディポネクチンは、脂肪細胞から分泌されて血中に存在し、傷害血管壁局所で作用すると考えられた。

(研究 2) アディポネクチンの血管壁局所での作用を明らかにするため、ヒト粥状動脈硬化のモデルであるアポリポ蛋白 E ホモ欠損マウスを用いた検討を行った。ヒトアディポネクチン発現組み換え型アデノウイルス (Ad-APN: 2.2 × 10⁸ PFU) を静脈投与し、血中アディポネクチン濃度が対照マウスの内因性アディポネクチンの 50 倍に上昇する

マウスを作成した。このマウスでは、対照に比し脂質代謝及び糖代謝パラメーターには有意な変化は認めなかった。Ad-APN 投与マウスの大動脈起始部切片の免疫染色で、アデノウイルス由来ヒトアディポネクチンは、粥状動脈硬化巣、特に Mac-1 陽性かつ α -actin 陰性の泡沫細胞の局在に一致して集積していた。さらに、胸部大動脈から抽出した RNA を用い、定量的 RT-PCR 法による動脈硬化関連遺伝子発現レベルを検討したところ、Ad-APN 投与マウスでは、VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1)、SR-A (Class A Scavenger Receptor) は対照に比しそれぞれ 34%、29%低下、TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) も低下傾向を示し、アディポネクチンは生体においても血管内皮の接着分子、スカベンジャー受容体、炎症性サイトカインの発現を抑制することが明らかになった。そこで、アデノウイルス投与 14 日後に摘出した大動脈起始部の切片で oil red O 染色を施行し、同部に形成された粥状動脈硬化巣の面積および泡沫細胞内の脂肪滴径を定量した。Ad-APN 投与マウスの粥状動脈硬化巣の面積は、対照に比し有意に抑制され、粥状動脈硬化巣に存在する泡沫細胞内の脂肪滴径も、対照に比し有意に抑制されていた。以上の結果より、アディポネクチンが粥状動脈硬化の進展を抑制することが明らかになった。

【総括】

本研究により、脂肪細胞由来血漿蛋白の生体における動脈硬化防御作用が初めて証明され、アディポサイトカインの分泌不全が直接的に血管病発症に関与する分子機構が明らかになった。動脈硬化の新たな治療法として、アディポネクチン補充療法が有効であることが確認された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、新規脂肪細胞由来血漿蛋白アディポネクチンが生体において動脈硬化の進展に抑制的に作用することを報告したものである。冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化の発症基盤として脂肪組織の過剰蓄積、すなわち肥満症が重要な役割を果たしている。脂肪組織は、アディポサイトカインと総称しうる様々な生理活性物質を分泌し、その分泌異常はいわゆる「生活習慣病」の発症と密接に結びついているが、脂肪組織と血管病を結ぶ分子機構は未だ十分に解明されていない。今回の研究の対象となったアディポネクチンに関しては、臨床研究からその血中濃度の低下が冠動脈疾患発症の危険因子となることや、培養細胞系による検討から単球の血管内皮細胞への接着やマクロファージの泡沫化の抑制作用を有することを申請者のグループが明らかにしてきた。本申請者は、アディポネクチンの生体における血管病発症への機序を解明すべくモデル動物を用いた研究を行った。まず、ラットの血管内皮傷害モデルにおいて、アディポネクチンが傷害急性期の血管壁に集積する特性を持つことを示した。さらに、ヒト粥状動脈硬化のモデルであるアポリポ蛋白 E ホモ欠損マウスにおいて、アディポネクチンが粥状動脈硬化巣の形成を抑制することを明らかにした。その分子機構として、泡沫細胞の局在に一致して集積したアディポネクチンが、大動脈における血管内皮の接着分子、スカベンジャー受容体、炎症性サイトカインの発現抑制を介し、泡沫細胞内への脂質の蓄積を抑制する機序を示した。本研究は、脂肪細胞由来因子の生体における粥状動脈硬化防御作用を初めて証明したもので、粥状動脈硬化の新たな治療法を開発する上で極めて意義深く学位に十分値するものである。