The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Demonstration of an essential role of adiponectin as a key molecule in the development of metabolic syndrome
Author(s)	前田, 法一
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43920
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【41】

氏　　名	前田法一（まえだ のりかず）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　17611　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	Demonstration of an essential role of adiponectin as a key molecule in the development of metabolic syndrome （代謝異常症候群発症におけるキー分子としてのアディポネクチンの意義）
論文審査委員	（主査） 教　授　松澤　佑次 （副査） 教　授　宮崎　純一　　教　授　荻原　俊男

論文内容の要旨

【目的】内臓脂肪蓄積は糖尿病や動脈硬化性疾患を好発する代謝異常症候群の重要な発症基盤である。アディポネクチンは当教室で発見された脂肪組織特異的分泌蛋白である。2型糖尿病や冠動脈疾患患者では血中濃度が低下していることから、本分子の分泌不全は糖尿病、動脈硬化の発症に関わる可能性がある。

本研究は、1．アディポネクチンノックアウトマウス（KO）を作成しその形質を解析し、また、2．アディポネクチンの調節機構について検討した。

【方法】1．転写開始点ATGを含むマウスアディポネクチン遺伝子をネオマイシン耐性遺伝子で置換し、KOを作成した。コントロール食、high-fat/high-sucrose（HF/HS）食下でのインスリン感受性につき検討した。血中FFAクリアランスはFat loading test、インスリン感受性はinsulin tolerance testにて評価した。インスリン・シグナルとして、腓腹筋、肝臓のIRS-associated PI3-kinase活性を測定した。血管傷害モデル作成として、大腿動脈をワイヤーにて内膜損傷し、野生型（WT）、KOで比較した。アデノウイルスを用いてアディポネクチンを過剰発現し、KOでみられる表現型が改善されるかを検討した。

2．アディポネクチンの発現調節因子として、1）脂肪細胞マスターレギュレターとして知られているPPARγのリガンド、及び　2）アディポサイトカインであるTNF-αの影響を検討した。細胞実験には3T3-L1 adipocyteおよびC2C12 myocyteを用い、マウス・アディポネクチンのリコンビナント蛋白を作成し実験に供した。

【成績】1．コントロール食下では、KOの骨格筋FATP-1 mRNAが減少し血中FFAクリアランスは低下していたが、インスリン感受性はWTと明らかな差はなかった。しかし、HF/HS diet負荷を行うと、KOは骨格筋IRS-1-associated PI3-kinase活性低下を伴うより強いインスリン抵抗性を呈した。肝臓におけるインスリン・シグナルにはWTとの差は見られなかった。これらの形質はアデノウイルスによるアディポネクチン補充で是正された。次に、血管傷害モデルでの検討では、大腿動脈擦過後2週間の切片において、新生内膜増殖がWTに比してKOで明らかに増加しており、アディポネクチン補充によりこの新生内膜増殖は抑制された。

2．1）3T3-L1 adipocyteにおいて、PPARγリガンドであるチアゾリジン誘導体はアディポネクチン・プロモー

ター活性を約 30～60 倍に上昇させ、培地中の蛋白量を用量依存性に増加させた。マウスへのチアゾリジン誘導体投与はアディポネクチン血中濃度を増加させ、さらに、ヒトにおいても用量依存性に血中アディポネクチン濃度を増加させた。2）3T3-L1 adipocyte において、TNF-αはアディポネクチン mRNA および培地中の蛋白量を用量依存性に低下させた。一方、KO の脂肪組織 TNF-α mRNA が WT の約５倍に上昇していたが、アデノウイルスによるアディポネクチン補充で低下した。さらに、C2C12 myocyte において、TNF-αは FATP-1 mRNA、IRS-1-associated PI3-kinase 活性および糖取り込みを減少させたが、アディポネクチンは増加させた。つまり、この２つのアディポサイトカインは、骨格筋に対して拮抗的に作用していることが示された。

【総括】アディポネクチン欠損マウスの解析より、本分子の分泌不全がインスリン抵抗性や動脈硬化に直接関わり、代謝異常症候群発症におけるキー分子の１つであることが実証された。アディポネクチン・エンハンサーは代謝異常症候群に対する新しい治療ターゲットとなりうる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

今までの一連の研究により、アディポネクチンの分泌不全が metabolic syndrome の発症に深く関わっていることが示されてきたが、アディポネクチンの生体内での生理的機能および分子的意義は明らかではなかった。本研究では、学位申請者である前田法一らがアディポネクチンノックアウトマウスを世界に先駆けて作成し解析を行った。その結果、アディポネクチン欠損状態によりインスリン抵抗性、動脈硬化が惹起され、アディポネクチン補充により明らかに改善された。ノックアウトマウスのインスリン抵抗性の責任臓器として骨格筋であることを見出し、アディポネクチンは骨格筋インスリン・シグナルおよび糖取り込みを増加させるインスリン感受性ホルモンであることを明確に示した。また、脂肪組織においてアディポネクチンと TNF-αとはその発現をお互いに抑制しており、さらにこの２つのアディポサイトカインは拮抗的に骨格筋に作用する因子であることを示し、Adipo-muscular axis という新しい概念を提唱したことは非常に興味深い。また、本研究において、PPARγ ligand がアディポネクチンを転写レベルで調節することが細胞・マウス・ヒトにおいて明確に示された。

以上の研究成果より、アディポネクチンは metabolic syndrome 発症におけるキー分子の１つであることが実証され、また、アディポネクチン・エンハンサーが metabolic syndrome に対する新しい治療ターゲットとなりうることも示され、今後の医学の発展に大きく寄与するものである。よって、学位の授与に値すると考えられる。