

Title	Production of adiponectin, an anti-inflammatory Protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease
Author(s)	山本, 克己
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45514
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	山本 克己 <small>やまもと かつみ</small>
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 19275 号
学位授与年月日	平成 17 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	Production of adiponectin, an anti-inflammatory Protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease (クローン病の腸間膜脂肪組織における抗炎症性タンパクであるアディポネクチンの産生)
論文審査委員	(主査) 教授 下村伊一郎 (副査) 教授 金倉 讓 教授 林 紀夫

論文内容の要旨

[目 的]

原因不明の難治性腸疾患であるクローン病では、腸間膜付着側に粘膜病変が好発し、漿膜側では病変部腸管を取り囲むように肥大した腸間膜脂肪組織 (Hypertrophied Mesenteric Adipose Tissue : 以下 HMAT) を認めることが特徴であるが、HMAT の意義は不明である。一方、脂肪細胞が種々の生理活性物質を分泌することが最近明らかとなってきたが、教室では脂肪細胞特異的分泌タンパクであるアディポネクチンを同定し、マクロファージや血管内皮細胞などに作用して、抗炎症作用を示すことを報告している。活性化マクロファージや血管病変はクローン病の病態において重要な働きをしていると考えられるが、アディポネクチンのクローン病の病態との関連については知られていない。本研究ではクローン病の病態形成における HMAT の意義を解明するために HMAT におけるアディポネクチンの産生について検討した。

[方法ならびに成績]

クローン病患者 22 名、潰瘍性大腸炎患者 8 名、コントロールとして大腸癌患者 28 名の手術により切除された腸管に付着している腸間膜脂肪組織を採取し、組織学的検討を行った。また、腸間膜脂肪組織のアディポネクチンおよび IL-6 の組織含有量を ELISA 法で、アディポネクチン mRNA 量を定量的 real-time RT-PCR 法で測定した。さらに 24 時間組織培養を行い、アディポネクチン放出量を ELISA 法にて測定した。

組織学的検討で、クローン病の病変部腸管に全層性炎症を認め、HMAT の脂肪組織内にもマクロファージを多数認め、非乾酪性肉芽腫も認めた。リンパ球については、T リンパ球優位でクローン病の病変部粘膜と類似の炎症細胞浸潤を認めた。コントロールおよびクローン病非病変部ではそれらの炎症細胞はほとんど認めなかった。HMAT の脂肪細胞は、コントロールおよびクローン病非病変部の脂肪細胞に比較して小型で、単位面積当たりの細胞数が多かった。また、いずれの腸間膜脂肪組織においても免疫組織学的検討で脂肪細胞にアディポネクチンの発現を認めた。HMAT

はクローン病患者の非病変部及び潰瘍性大腸炎患者、コントロールの脂肪組織に比較しアディポネクチン含有量及び放出量が有意に高値を示した。同一患者の比較でも、アディポネクチン含有量、mRNA量ともにクローン病非病変部の脂肪組織に比較し有意に高値を示した。

次に、HMATのアディポネクチン組織含有量と血液検査データおよびIL-6との相関を調べたところ、血清CRP濃度およびIL-6含有量に逆相関の関係を示した。また、クローン病の瘻孔合併例は非合併例に比較しHMATのアディポネクチン含有量が有意に低く、IL-6含有量が有意に高かった。

[総 括]

本研究により、クローン病に特異的なHMATでは小型脂肪細胞が増殖し、アディポネクチンの産生が亢進していることが明らかとなった。HMATから産生されるアディポネクチンは炎症の腸管外への進展を抑制していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

クローン病の特徴として、病変部腸管の全層性炎症とともに、漿膜側には病変部腸管を取り巻くように肥大した脂肪組織（Hypertrophied Mesenteric Adipose Tissue：以下HMAT）を認めるが、その意義は不明であった。一方、脂肪細胞特異的な分泌蛋白であるアディポネクチンが、マクロファージや血管内皮細胞に作用する抗炎症物質であることが示されている。本研究ではクローン病の病態形成におけるHMATの意義を解明するためにHMATでのアディポネクチンの産生について検討している。本研究結果により、HMATでは病変部粘膜類似の炎症細胞浸潤を認めるとともに、小型脂肪細胞が増殖し、アディポネクチンの産生が亢進していることが明らかとなった。本研究は、HMATから産生されるアディポネクチンが炎症の腸管外への進展を抑制していることを示した世界初の論文であり、臨床的意義が高く、学位に値すると考える。