

Title	Effect of Adiponectin on Murine Colitis Induced by Dextran Sulfate Sodium
Author(s)	西原, 承緒
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47402">https://hdl.handle.net/11094/47402</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	にし 西	はら 原	たま 承	お緒 緒
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)			
学位記番号	第 20932 号			
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科分子病態医学専攻			
学位論文名	Effect of Adiponectin on Murine Colitis Induced by Dextran Sulfate Sodium (デキストランサルフェートナトリウム誘導性マウス腸炎に対するアディポネクチンの効果)			
論文審査委員	(主査) 教授 下村伊一郎  (副査) 教授 林 紀夫 教授 門田 守人			

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [ 目 的 ]

脂肪組織由来のホルモン・アディポネクチンは、これまでインスリン感受性の増強・高血圧改善・動脈硬化抑制・肝線維化抑制・腫瘍増殖抑制などのさまざまな生理活性の他、抗炎症作用を有することが報告されている。これまで我々は、クローン病患者に特徴的な病変部周囲の肥大化腸間膜脂肪組織においてアディポネクチンが過剰発現していること、さらに重症例でその発現が低下していることからアディポネクチンが腸管炎症の波及を抑制している可能性を報告してきた。そこで本研究では、アディポネクチンの腸炎発症における病態意義の解明を目的とした。

#### [ 方法ならびに成績 ]

週齢 8-10 週・体重 20-25 g のオスの野生型マウス (WT) とアディポネクチンノックアウトマウス (KO) に実験腸炎を作製し、アディポネクチンの腸管炎症における効果を検討した。

分子量 36-50 kDa のデキストランサルフェートナトリウム (Dextran sulfate sodium 以下 DSS) を用い、初期検討で得られた最適なプロトコール・0.5% DSS 15 日間自由飲水で腸炎を誘導し、(i) 体重変化 (ii) Disease activity index (以下 DAI) (iii) 大腸の萎縮度・肥厚度 (iv) 病理組織学的検討で評価した。(i) Day15 で WT マウス DSS 群の体重が、コントロール群と同程度の増加を示したのに対して、KO マウス DSS 群は約 10% の体重減少を認めた。

(ii) DAI は体重減少、便の性状、便潜血・血便の有無の三項目からなり、規定に従って各項目のスコアを決定しその平均値を DAI スコアとしたもので、Day15 で WT マウス DSS 群の DAI が約 0.36 とほとんど腸炎が発症しなかったのに対し、KO マウス DSS 群は約 2.2 と高値を示した。(iii) 腸炎が発症すると大腸は萎縮し肥厚するが、WT マウス DSS 投与群では大腸は萎縮・肥厚しなかったのに対し、KO マウス DSS 投与群では有意に萎縮し肥厚していた。

(iv) 病理組織学的検討でも WT マウス DSS 群は局所にクリプトの乱れを認める程度の軽微な腸炎であったが、KO マウス DSS 群は腸上皮細胞の破壊、クリプトの消失、多くの炎症性細胞の浸潤が観察され中等度以上の腸炎が発症しており、組織学的スコアによる定量的評価でも有意に高値を示した。また大腸組織における炎症性サイトカインの IL-1beta、TNF-alfa、IL-6・接着分子の E-selectin、ICAM-1、VCAM-1・ケモカインの MIP-2、MCP-1 の発現は、

KO マウス DSS 群で有意に上昇し、多数のマクロファージの浸潤を F4/80 免疫組織染色で確認した。さらにアデノウイルス感染によりアディポネクチンを過剰発現させることで、両群マウスとも腸炎発症を抑制できた。

もう一つの腸炎モデルとしてトリニトロベンゼンスルホン酸 (以下 TNBS) 2 mg を注腸投与し腸炎を誘導したが、両群マウスで体重変化・生存率に差はなく、病理組織学的検討でも同程度の腸炎が発症していた。

アディポネクチンレセプター (AdipoR1、AdipoR2) はマウス消化管組織にユビキタスに発現し、特に AdipoR1 は大腸・盲腸に最も多く、これまで発現が多いとされる骨格筋と同程度発現していた。いくつかのヒト大腸上皮細胞株を用いて両レセプターが上皮細胞に発現していること、さらにはアディポネクチンが HT-29 細胞における LPS 誘導性の IL-8 の産生・分泌を抑制することを見出した。

#### [ 総括 ]

これまで報告されているアディポネクチンの抗炎症作用であるマクロファージにおける TNF- $\alpha$ 、IL-6 などの炎症性サイトカインの産生抑制、血管内皮細胞における E-selectin、ICAM-1、VCAM-1 などの接着分子の産生抑制、さらに本研究で示した腸上皮細胞における LPS 誘導性ケモカインの産生抑制から、アディポネクチンは DSS 腸炎の発症、進展に重要なマクロファージ・血管内皮細胞・腸上皮細胞それぞれに作用し、その相互作用の悪循環を断ち切ることで腸炎を抑制すると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本研究では学位申請者である西原承緒らが、脂肪細胞由来の内分泌因子「アディポネクチン」の抗炎症作用に焦点をあて、ノックアウトマウスを用いてアディポネクチンの実験腸炎に対する効果を解析し、アディポネクチン欠損が重症のデキストランサルフェートナトリウム (DSS) 腸炎を引き起こすこと、さらにアデノウイルスを用いたアディポネクチン補充療法がその重症度を減弱させることを示した。メカニズムとして、これまで報告されているマクロファージ・血管内皮細胞に対する抗炎症作用の他、腸上皮細胞における LPS 誘導性のケモカイン IL-8 の産生・分泌を抑制することを明らかにした。アディポネクチンを含むアディポサイトカインの分泌異常が炎症性腸疾患発症・進展に関わっている可能性が示唆され非常に興味深い。

本研究の成果は、アディポネクチン研究を内分泌代謝学だけでなく消化器病学の分野においてさらに押し進めようとするもので、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。