

Title	Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast
Author(s)	大島, 和也
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47550
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	おおしま かず や 大 島 和 也
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 20914 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 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast (アディポネクチンの破骨細胞抑制および骨芽細胞促進による骨量増加作用)
論文審査委員	(主査) 教授 下村伊一郎 (副査) 教授 大菌 恵一 教授 荻原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

糖・脂質の過剰摂取、運動不足という現代の生活習慣が、肥満すなわち過剰な内臓脂肪蓄積を惹起し、インスリン抵抗性を基盤とする糖尿病、高脂血症、高血圧といったメタボリックシンドローム発症に繋がることは周知の事実である。近年、重量として身体の 10%以上を占める脂肪組織が、エネルギー備蓄臓器の役割だけでなく、「アディポサイトカイン」を産生・分泌する内分泌臓器の役割を有することが判明し、肥満、なかでも内臓脂肪の蓄積により惹起されるアディポサイトカイン分泌異常は、骨格筋や肝臓でのインスリン情報伝達を障害してインスリン抵抗性を惹起することにより、脂肪蓄積に伴う合併症や糖・脂質代謝異常、動脈硬化の発症・進展に深く関わることが明らかとなった。

脂肪細胞は内臓、皮下のみならず骨髄にも存在することから、脂肪蓄積が糖・脂質代謝のみならず、骨代謝へも影響を及ぼすことは想像に難くない。肥満、すなわち体重による力学的負荷が、足・膝・股関節のような荷重関節に直接的病変を引き起こすことはないが、骨量と相関があることは臨床的に広く知られている。しかし、肥満による脂肪組織、特に内臓脂肪の増大やエネルギー代謝変化による生理活性物質（アディポサイトカイン）の分泌変化が骨代謝にどのような影響を及ぼしているかは、いまだ一定の見解を得ていない。

本研究は、生活習慣病やメタボリックシンドロームを考える上で重要なアディポサイトカインの一つで、生理的血中濃度が高いアディポネクチンの骨代謝への作用を明らかにした。

[方法ならびに成績]

【in vivo】

アデノウイルスを用いたアディポネクチン強発現マウスの解析

アディポネクチンの骨代謝における役割を明らかにするため、野生型 C57BL/6J マウス（8 週齢、オス）にアディポネクチン（Adiponectin）およびβガラクトシダーゼ（LacZ）を産生するアデノウイルスを各々静脈内投与し、投与後 2 週にて、3D- μ CT を用いた皮質骨・海綿骨の骨構造解析を行った。結果、LacZ 群よりも Adiponectin 強発現群にて、骨リモデリングが活発と考えられる脛骨近位部の海綿骨量が有意に増加していた。

アディポネクチンの破骨細胞への関与を明らかにするため、マウス大腿骨遠位の組織切片を用いて、TRAP 染色による骨組織解析を行った。結果、LacZ 群に比し Adiponectin 強発現群にて、TRAP 陽性細胞数の有意な減少を認めた。また、LacZ 群に比し Adiponectin 強発現群の血清にて、骨吸収マーカーである血清中 NTx (I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド) 濃度が有意に低かった。

骨構造解析にて、皮質骨に変化を認めず、海綿骨が増加したことは、急性期骨代謝に関与することを示唆し、骨組織解析にて、TRAP 陽性多核細胞数の減少・血清 NTx 値の低下を認めたことは、破骨細胞の骨吸収作用を抑制することを示唆した。

【in vitro】

破骨細胞分化への作用

アディポネクチンの破骨細胞分化への作用を in vitro にて検討した。

前駆破骨細胞を含む骨髄未分化細胞に対し、リコンビナントアディポネクチンを添加すると、M-CSF+RANKL 誘導破骨細胞分化の用量依存的な抑制を認めた。

また、ヒト末梢血 CD14 陽性単球から破骨細胞へ分化させる系においても同様の作用を認めた。

破骨細胞活性化への作用

ヒト CD14 陽性細胞に M-CSF+RANKL 誘導破骨細胞へ分化させる 14 日間、リコンビナントアディポネクチンを添加したところ、用量依存的な骨吸収領域の有意な減少を認めた。

続いて、すでに破骨細胞へと分化開始した 3 日目および 7 日目から、リコンビナントアディポネクチンを添加したところ、骨吸収領域の減少を認めるも、作用は弱かった。

これより、アディポネクチンの破骨細胞に対する作用としては、分化・活性化をともに抑制するも、未分化細胞からの分化抑制作用が、破骨細胞の活性化抑制作用よりも大きいと考えられた。

MC3T3-E1 細胞への作用

アディポネクチンの骨芽細胞系細胞への作用検討のため、18 日間、リコンビナントアディポネクチンを培養細胞に添加し、アルカリフォスファターゼ遺伝子 (ALP) 発現レベルおよび石灰化能を評価した。ALP 発現レベルは、コントロール群に比し、12 日目および 18 日目にて、有意に高値であった。

また、リコンビナントアディポネクチン添加で、有意な石灰化能の促進も認めた。

これより、アディポネクチンが骨芽細胞分化を促進する可能性が示唆された。

〔 総 括 〕

本研究にて、アディポネクチンが破骨細胞を抑制することにより、また、骨芽細胞を促進する可能性により、骨量増加作用を有することを示した。これは、アディポネクチンの濃度を高める、あるいは、活性を高めることにより、骨量が減少する疾患の治療に有用であることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、脂肪細胞特異的分泌因子であるアディポネクチンが骨代謝に及ぼす効果を示したもので、新たな概念である骨・内分泌代謝を考えるうえで、重要な鍵を握り、さらなる研究開発への足掛かりになったと考えられる。これまでに、骨髄内に脂肪が存在することは臨床的には周知の事実であったが、それらが何の役割を担うのかは明らかにされていなかった。本研究にて、アディポネクチンが、骨破壊を担う破骨細胞の分化・骨吸収能を抑制することにより、また、骨形成を担う骨芽細胞の分化・石灰化能を促進することにより、骨量を増加させる作用を有することが示された。このことから、アディポネクチンの濃度、あるいは、活性を高めることにより、骨量が減少する疾患の治療に有用であることが示唆された。この成果は、脂肪と骨代謝をつなぐ全くの新しい知見であり、今後の医学の発展に大きく寄与する可能性がある。本論文は、博士 (医学) の学位授与に値する。