



Title	Effects of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligands, Bezafibrate and Fenofibrate, on Adiponectin Level
Author(s)	日生下, 亜紀
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49039">https://hdl.handle.net/11094/49039</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〉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

氏名	ひうげあき 日生下 亜 紀
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 21810 号
学位授与年月日	平成 20 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	Effects of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligands, Bezafibrate and Fenofibrate, on Adiponectin Level (フィブラートがアディポネクチンに及ぼす影響の分子的解明)
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 楽木 宏実

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

PPAR $\alpha$  リガンドとして知られているフィブラートは、いくつかの大規模臨床試験において心血管疾患予防効果があることが報告されている。フィブラートは中性脂肪低下作用のみならず抗炎症作用等も有することが明らかにされつつあり、多面的に抗動脈硬化作用を有していると考えられる。一方、当教室はこれまでに PPAR $\gamma$  リガンドが抗動脈効果作用を有すアディポネクチンを転写レベルで上昇させること、本分子のプロモーター領域に PPRE site が存在していることを報告した。そこで、今回我々は PPARs リガンドとしてのフィブラートがアディポネクチンに及ぼす影響を目的とし、検討した。

#### 〔方法ならびに成績〕

まず、非糖尿病メタボリックシンドローム症例 292 人をプラセボ群とベザフィブラート群に無作為割り付けし 2 年間フォローアップしたところ、プラセボ群の血中アディポネクチン濃度は変化しなかったが、ベザフィブラート群では血中アディポネクチン濃度は前値に比し有意に上昇した。

次に、細胞およびマウスを用いた検討を行った。PPAR $\alpha$  が白色脂肪組織にも骨格筋と同程度に発現していることを確認した。3T3-L1 脂肪細胞では分化に従い PPAR $\alpha$  遺伝子発現が上昇した。ベザフィブラート (Beza) およびフェノフィブリン酸 (Feno) はアディポネクチン遺伝子発現、培地中への分泌量を有意に上昇させた。さらに Beza と Feno はアディポネクチンプロモーター活性を有意に上昇させ、PPRE site に mutation を有するプロモーターベクターでは活性上昇を認めなかった。preadipocytes に PPAR $\alpha$  と RXR $\alpha$  を共発現させるとプロモーター活性は上昇し、フィブラート添加群でさらに上昇したが、一方 PGZ 添加群ではその上昇効果は見られなかった。RNAi を用いて PPAR $\alpha$  をノックダウンした 3T3-L1 脂肪細胞では、フィブラートによるプロモーター活性上昇作用が抑制されたが、PGZ による活性上昇は PPAR $\alpha$  をノックダウンしても変化はなかった。

さらに、野生型 (WT) および PPAR $\alpha$  欠損 (KO) マウスに 0.3% Beza、0.1% Feno、0.01% PGZ の混餌飼料を投与した。アディポネクチン血中濃度と遺伝子発現は、WT マウスではすべての群で上昇したが、KO マウスにお

いては PGZ 群では有意な上昇を認めるものの、Beza 群および Feno 群では上昇を認めなかった。次に、これらマウスの脂肪組織由来 stromal-vascular cell (SVC) を単離し脂肪細胞へ分化させた SVC-adipocytes を用いた検討を行った。WT 由来 SVC-adipocytes では Beza、Feno ならびに PGZ 添加によりアディポネクチン遺伝子発現、培地中への分泌量は有意に上昇したが、KO 由来 SVC-adipocytes では Beza 群および Feno 群では上昇を認めなかった。

〔総括〕

以上よりフィブラートは、脂肪細胞に直接作用し、PPAR $\alpha$  を介して転写レベルでアディポネクチンを上昇させると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

これまで PPAR $\alpha$  リガンドであるフィブラートは、抗動脈硬化作用を持つことが報告されている。一方、当教室はこれまでに PPAR $\gamma$  リガンドが抗動脈効果作用を有すアディポネクチンを転写レベルで上昇させることを報告してきた。本研究では学位申請者である日生下重紀らが、PPARs リガンドとしてのフィブラートがアディポネクチンに及ぼす影響を検討した。

細胞実験、動物実験により、フィブラートは、脂肪細胞における PPAR $\alpha$  に直接作用し、PPRE を介してアディポネクチンプロモーター転写活性を上昇させ、アディポネクチン遺伝子発現と血中濃度を上昇させることを証明した。また、ヒトにおいてもフィブラートが血中アディポネクチン濃度を上昇させることを実証した。

以上の研究成果により、フィブラートによるアディポネクチン上昇作用がはじめて明らかにされた。これらの成果は今後、低アディポネクチン血症を有するメタボリックシンドローム治療展開に貢献すると考えられる。よって学位の授与に値すると考えられる。