

Title	Nocturnal reduction in circulating adiponectin concentrations related to hypoxic stress in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome
Author(s)	中川, 靖彦
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49856">https://hdl.handle.net/11094/49856</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。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	なか がわ やす ひこ 中 川 靖 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 2 2 7 5 2 号
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Nocturnal reduction in circulating adiponectin concentrations related to hypoxic stress in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群における夜間アディポネクチン低下およびその機序に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教 授 下村伊一郎 (副査) 教 授 川瀬 一郎 教 授 武田 雅俊

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔 目 的 〕

内臓脂肪蓄積により、インスリン抵抗性、耐糖能異常、血圧異常、脂質代謝異常の発症増悪を来とし、その帰結としての心血管病を発症することは、メタボリックシンドロームの疾患概念として認識されている。アディポネクチンは当教室で脂肪組織に特異的に発現する分泌蛋白として発見し、抗動脈硬化・抗糖尿病作用などさまざまな生体防御作用を有し、低アディポネクチン血症は、冠動脈疾患および糖尿病に関連することを報告してきた。アディポネクチンはメタボリックシンドロームのキー分子として重要な役割を果たしている。

閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群（以下OSAHS）は肥満にしばしば合併する動脈硬化性疾患の危険因子として近年注目されており、予後規定因子として未治療の重症OSAHS群において高率に心血管イベントを発症することが報告されている。また、睡眠時無呼吸症候群患者と一般者の心原性突然死の発症時間帯別の割合は、OSAHS患者において夜間睡眠中の0時から6時の時間帯にその割合が多いことが報告されている。以前当教室では、肥満者における検討で内臓脂肪の蓄積に伴い、OSAHSの頻度が高くなることを報告し、OSAHSもインスリン抵抗性、血圧異常、心血管病の発症増悪因子であることから、OSAHSとメタボリックシンドロームの病態は重複する点が多く、密接に関わっていると考えられる。

今回、OSAHSと動脈硬化性疾患との関係における分子基盤として、OSAHSにおけるアディポネクチンの動態及び調節機序について検討した。

### 〔 方法ならびに成績 〕

臨床研究として、OSAHSが疑われ、本研究に同意が得られた93人を対象とした。終夜ポリソムノグラフィを用いてAHIを評価し、重症度別に分類した。酵素免疫測定法にて血中アディポネクチン値を測定した。また重症OSAHS患者についてはnCPAP療法による効果についても検討を行った。

OSAHS群で非OSAHS群と比較して起床時における血中アディポネクチン濃度は有意な低値を認めた (OSAHS群:  $5.2 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$  vs 対照群:  $8.5 \pm 1.3 \mu\text{g/mL}$   $P < 0.01$ )。さらに、就寝前および起床時で血中アディポネクチン濃度を比較したところ、重症OSAHS群において、起床時血中アディポネクチン濃度が睡眠前に比して有意な低下を認めた (睡眠前:  $6.0 \pm 0.5$  vs 起床後  $5.2 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$ ,  $P < 0.0001$ )。一方、非OSAHS群では睡眠前後における、血中アディポネクチン濃度に有意な差は認めなかった。また重症OSAHS群における夜間の血中アディポネクチン濃度の低下はnCPAP療法によって有意な改善を示した ( $-19.1 \pm 2.7\%$  vs  $-10.9 \pm 2.4\%$ ,  $P < 0.05$ )。

OSAHSの病態の一つとして低酸素刺激に着目し、アディポネクチンに対する影響を検討するために基礎研究を行った。11週令オス野生型マウス (C57BL/6J) における低酸素刺激によるアディポネクチンへの影響を検討した。血中アディポネクチン濃度の測定は酵素免疫測定法、副睾丸周囲脂肪組織のアディポネクチン遺伝子発現についてはrtPCR法を用いて検討した。分化7日目の3T3-L1細胞においても同様に低酸素刺激によるアディポネクチンへの影響について検討した。また、新規合成アディポネクチン蛋白の解析についてはパルスチェイス法を用いて検討した。

マウスの血中アディポネクチン濃度は低酸素刺激群ではコントロール群に比較して低値を示した。この変化には遺伝子発現レベルの抑制を伴う機序と伴わない機序が存在した。細胞実験においても同様に低酸素刺激によって細胞上清中のアディポネクチン濃度は低値を示し、遺伝子発現レベルの抑制が関与する機序と関与しない機序が存在した。遺伝子発現レベルの抑制が関与しない機序についてさらに検討を行い、新規合成アディポネクチン蛋白が低酸素群において細胞内で高濃度であり、低酸素刺激によるアディポネクチンの細胞内からの分泌障害が存在することをパルスチェイス法にて示した。

### 〔 総 括 〕

重症OSAHSは低アディポネクチン血症を示し、さらに夜間睡眠中に血中アディポネクチン濃度の減少を認めた。OSAHSにおける夜間アディポネクチンの低下には、夜間の低酸素曝露によるアディポネクチン遺伝子発現抑制および細胞内からの分泌異常による機序が考えられた。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 論文内容

目的：本研究は閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) におけるアディポネクチン (APN) の動態及び調節機序について検討した。方法：OSAHS群75例および対照群18例において、血中APN濃度を睡眠前後で測定し比較検討し、また経鼻的持続気道陽圧 (nCPAP) 療法による影響について検討した。マウス及び培養細胞において低酸素刺激によるAPNへの影響を検討した。結果：重症OSAHS群において低APN血症を示し、さらに夜間睡眠中に有意な低下を認めた。夜間のAPN低下は一晚のnCPAP療法で有意に改善した。マウスの血中APN濃度及び培養脂肪細胞の培地中へのAPN分泌は低酸素刺激群では対

照群に比較し低値を示した。この低下には遺伝子発現量減少に加え、分泌レベルでの障害が存在した。  
総括：重症OSAHS患者では低APN血症に加え、夜間睡眠中にさらに血中APN濃度が低下した。その機序の一つとして低酸素刺激によるAPNの遺伝子発現量の低下と分泌障害が考えられた。

この研究により、OSAHS患者の夜間の心血管イベントの発症の機序の一つとして、低酸素刺激によるアディポネクチンの夜間睡眠中の低下が関わっている可能性が示唆された。

以上のことから、博士（医学）の学位授与に値すると認める。