The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Blockade of Angiotensin II type-1 receptor reduces oxidative stress in adipose tissue and ameliorates adipocytokine dysregulation
Author(s)	倉田, 晃文
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49891
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【54】

氏　　名	倉　田　晃　文（くら　た　あき　ふみ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２２５４８　号
学位授与年月日	平成 20 年 10 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	Blockade of Angiotensin Ⅱ type-1 receptor reduces oxidative stress in adipose tissue and ameliorates adipocytokine dysregulation （アンギオテンシンⅡタイプⅠ受容体の遮断により、脂肪組織における酸化ストレスは減少し、アディポサイトカインの分泌異常が改善する）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　下村伊一郎 （副査） 教　授　楽木　宏実　　教　授　森下　竜一

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

メタボリックシンドロームは、内臓脂肪蓄積を基盤として、高血圧、脂質代謝異常、糖代謝異常を合併する動脈硬化易発症状態である。その分子基盤の一つとして脂肪組織から産生分泌されるアディポサイトカインの産生異常、低アディポネクチン(ADN)血症が挙げられる。抗動脈硬化作用、抗糖尿病作用を併せ持つADNは、メタボリックシンドロームに対する新しい治療標的になりうる可能性を有しており、血中ADN濃度を上昇させる薬剤の開発が望まれている。最近、アンギオテンシンⅡタイプI受容体拮抗薬（ARB）が降圧作用に加えて、インスリン抵抗性を改善させることが報告された。また、大規模臨床試験により、ARBが心血管イベントの発症率を低下させることや、糖尿病の新規発症を抑制することが示された。このことから、ARBが血中ADN濃度を上昇させる薬剤である可能性が考えられた。
本研究では、アンギオテンシンIIタイプI受容体拮抗薬（ARB）のADNをはじめとするアディポサイトカイン分泌に与える影響を検討した。

【方法ならびに成績】

非肥満モデルとしてC57BL/6jマウスおよび肥満モデルとしてKKAyマウスの血中ADN濃度の週齢に伴う変化を調べた。KKAyマウスは週齢および体重の増加に伴って著明な低ADN血症を呈したが（8週齢　25.2±1.3μg/ml, 20週齢　16.5±0.9μg/ml）、C57BL/6jマウスの血中ADN濃度は変化しなかった(8週齢　34.3±1.4μg/ml, 20週齢　38.1±1.2μg/ml)。そこで、21週齢のC57BL/6jおよびKKAyマウスにARBであるolmesartan(Olme)を2週間投与し、血中ADN濃度の変化を調べた。Olme投与によってもC57BL/6jマウスの血中ADN濃度は変化しなかったが、KKAyマウスは体重変化に影響することなく血中ADN濃度の減少が有意に抑制された。他の遺伝的肥満マウスであるdb/dbマウスおよび食餌性肥満マウスである高脂肪高ショ糖食負荷マウスにおいても同様に、Olmeには、低ADN血症を抑制する効果が認められた。また、Olme投与2週後のKKAyマウスにインスリン感受性試験(ITT)を行ったところ、インスリン感受性が改善されていた。次に遺伝子発現を解析した。ADN mRNA発現はKKAyマウスで発現減少していたが、Olmeは、KKAyマウスに対して発現上昇作用を示した。一方、C57BL/6jマウスには影響しなかった。さらに、他のアディポサイトカインについて検討した。TNFαとPAI-1は、既報の如く肥満マウスで発現上昇していたが、Olme投与によって、肥満マウス特異的に有意な改善作用を認めた。炎症反応蛋白である、SAA3や、肥満時のマクロファージの浸潤を促進するMCP-1でも同様に、肥満時の産生異常を特異的に改善していた。

次に、Olmeが肥満による低ADN血症を改善するメカニズムを検討した。当教室では、脂肪組織において肥満により酸化ストレスが亢進し、それがADNの産生抑制につながることを報告した。ARBは血管、腎などでROS産生抑制作用があることから、脂肪組織の酸化ストレスに着目した。まず、酸化ストレス産物としての過酸化脂質を検出するTBARS法で評価した。既報の如く肥満KKAyマウスでは脂肪組織酸化ストレスは亢進していたが、Olme投与により、肥満で上昇した脂肪組織酸化ストレスが改善した。さらに血中酸化ストレスの評価としてH_2O_2濃度を測定した。既報の如くKKAyマウスの血中H_2O_2濃度は有意に高値を示したが、Olmeは、肥満マウス特異的に血中H_2O_2濃度を減少させた。また、活性酸素産生に関与しているNADPHオキシダーゼのsubunitであるgp91,p47, p22, p67, p40の遺伝子発現は既報の如く肥満マウスで発現増加していたが、Olmeは、肥満によって上昇した遺伝子発現を低下させていた。

最後に、培養脂肪細胞を用いた検討を行い、H_2O_2添加によって惹起されたADN mRNAの低下、PAI-1, MCP-1 mRNAの上昇をOlme 10μM, 100μMの同時添加で、用量依存性に改善した。以上の検討から、脂肪組織アンギオテンシンIIタイプI受容体の遮断により、脂肪組織における酸化ストレスは減少し、アディポサイトカインの分泌異常が改善する事が示唆された。

【総括】

ARBはメタボリックシンドロームの基盤病態である脂肪組織をターゲットとして、肥満時におこる低ADN血症をはじめとするアディポサイトカイン産生異常、そして、酸化ストレス亢進を抑制する可能性を示した。

論文審査の結果の要旨

現在までの研究から、内臓脂肪蓄積に伴うアディポサイトカインの発現異常が、メタボリックシンドローム発症の主要な原因の一つとなっていることが示されてきた。また、脂肪組織にレニン-アンジオテンシン系が存在することが報告されており、病態との関係が注目されている。本研究では学位申請者である倉田晃文らが、アンジオテンシンIIタイプ1阻害薬であるオルメサルタンの脂肪組織およびアディポサイトカイン発現への作用を解析した。

オルメサルタンはKKAy肥満マウスにおいて、血中アディポネクチン濃度の低下を抑制し、アディポサイトカイン遺伝子発現異常を改善した。また、血中H_2O_2および

脂肪組織のTBARS量を低下させ、脂肪組織のNADPH oxidase の遺伝子発現増加を抑制した。さらに、培養脂肪細胞において、H_2O_2によるアディポサイトカイン遺伝子発現異常を改善した。

以上の研究成果から、アンジオテンシンIIタイプ1受容体の遮断により、肥満脂肪組織の酸化ストレスは減少し、アディポサイトカイン発現異常が改善することが示された。これらの成果は今後、アディポサイトカイン発言異常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、学位の受容に値すると考えられる。