

Title	Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome
Author(s)	古川, 重忠
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49932
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	ふるかわしげただ 古川重忠
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 22577 号
学位授与年月日	平成21年1月19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	Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome (肥満による酸化ストレスの亢進がメタボリックシンドロームに及ぼす影響)
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 〕

近年、わが国では食生活やライフスタイルの欧米化が進み、過食・運動不足といった生活習慣によって肥満症の発症が急増している。肥満は、糖尿病、高脂血症、高血圧、動脈硬化症といった生活習慣病を引き起こすことが広く知られており、そのメカニズムとして、肥満に伴う脂肪細胞からの生理活性物質（アディポサイトカイン）の発現・分泌異常が深く関与しているといわれている。特に、アディポネクチンはインスリン抵抗性改善作用、抗動脈硬化作用を有する善玉アディポサイトカインであり、肥満におけるその発現低下がメタボリックシンドロームの病態形成に重要な役割を果たしていると考えられている。しかしながら、肥満によってアディポサイトカインの発現異常が引き起こされるメカニズムについては、現在のところ十分に解明されていない。我々は、脂肪組織での酸化ストレスの亢進が、アディポサイトカインの発現異常を誘導する原因ではないかと考え、肥満・糖尿病モデルマウスを用いた解析を行った。

〔 方法ならびに成績 〕

肥満と酸化ストレスの相関を明らかにするために、我々はまず、糖尿病ではない健常人の肥満度と酸化ストレスレベルを解析した。その結果、BMIおよび胴周径と、酸化ストレスの指標である血漿中TBARSおよび尿中8-epi-PGF2 α 値が有意に相関することが示され、肥満によって全身の酸化ストレスレベルが上昇することが明らかとなった。さらに、血中アディポネ

クチン濃度と酸化ストレスレベルの相関も示され、酸化ストレスがアディポネクチンの発現低下に関与している可能性が示唆された。

次に、さまざまな肥満のモデルマウス（KKAyマウス、db/dbマウス、高脂肪食負荷マウス）を用いて、肥満と酸化ストレスの関係を検討した。その結果、糖尿病を発症していない肥満の状態でも、すでに全身の酸化ストレスが亢進していることを見出した。さらに肥満のマウスでは、脂肪組織特異的に活性酸素種（ROS）の産生が上昇し、脂肪組織局所の酸化ストレスが亢進していることが明らかとなった。ROSの産生系としては様々な経路が存在するが、特にNADPHオキシダーゼが動脈硬化など様々な病態においてROS産生に主要な役割を果たしているといわれている。NADPHオキシダーゼは複数のサブユニットから成る複合体であるが、肥満マウスの脂肪組織では正常マウスに比して、各サブユニットの遺伝子発現が顕著に亢進していた。また逆に、肥満マウスの脂肪組織では、活性酸素を除去する酵素であるSODやグルタチオンペルオキシダーゼ、カタラーゼの活性および遺伝子発現量が減少していることが明らかとなった。

3T3-L1脂肪細胞の分化過程におけるROS産生を測定したところ、脂肪の蓄積とともに、ROS産生の亢進が見られた。3T3-L1脂肪細胞に脂肪酸を添加するとさらにROS産生が亢進した。NADPHオキシダーゼの阻害剤であるアポサイニンを添加するとROS産生は抑制された。NADPHオキシダーゼは脂肪酸により活性化されることが報告されており、脂肪蓄積による脂肪酸の上昇がNADPHオキシダーゼの活性化を介してROS産生を亢進させている可能性が示唆された。

次に、酸化ストレスが脂肪細胞に与える影響を検討した。3T3-L1脂肪細胞を過酸化水素で処理し、様々な遺伝子発現量を測定したところ、アディポネクチンの発現低下、PAI-1、IL-6の発現上昇が認められた。また、MCP-1の発現上昇も認められた。これらの結果から、脂肪蓄積による脂肪組織局所でのROS産生の亢進がアディポサイトカインの産生異常をひきおこしている可能性が示唆された。

酸化ストレスがメタボリックシンドロームに及ぼす影響をさらに検証するため、肥満マウスに対するNADPHオキシダーゼ阻害薬の作用を検討した。KKAyマウスにNADPHオキシダーゼ阻害薬であるアポシニンを投与したところ、脂肪組織の過酸化脂質量の低下、アディポネクチンの発現上昇、TNF α の発現低下が認められ、血糖値、インスリン値の低下が認められた。この結果から、脂肪組織の酸化ストレスを制御することがメタボリックシンドロームの治療に有効であることが示唆された。

〔 総 括 〕

本研究により、肥満に伴う脂肪組織での酸化ストレスの亢進が、アディポサイトカインの発現異常を引き起こしていることが明らかとなった。酸化ストレスは、インスリン抵抗性のみならず、高血圧や高脂血症、さらには動脈硬化の発症、進展にいたるまで、非常に多くの病態に関与しており、肥満に伴うメタボリックシンドロームの病態形成における主要な成因の一つであると考えられる。今後、肥満における活性酸素制御機構や酸化ストレスの下流の因子のさらなる解明により、新たな治療標的が発見されることが期待される。

論文審査の結果の要旨

本論文は、肥満によるアディポサイトカインの発現異常に、酸化ストレスが深く関与していることを世界で初めて示したものであり、メタボリックシンドロームの病態形成における酸化ストレスの重要性を明らかにした。また、肥満において脂肪組織特異的に活性酸素産生が亢進していることを示し、メタボリックシンドロームの成因として、脂肪組織酸化ストレス（Fat ROS）が中心的な役割を果たしているという新たな概念を提唱した。さらに、肥満に伴ってNADPHオキシダーゼの活性が亢進すること、NADPHオキシダーゼ阻害剤の投与によって病態モデルマウスの糖・脂質代謝が改善することを示した。これらの成果は、メタボリックシンドロームの新たな治療標的を提示するものであり、有望なメタボリックシンドローム治療薬の開発に大きく貢献するものである。以上から、本研究成果は学位の授与

に値するものと考えられる。