



Title	Adiponectin plays a protective role in caerulein-induced acute pancreatitis in mice fed a high-fat diet
Author(s)	荒木, 浩士
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49995
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

【53】				
氏 名	あら	き	ひろ	し
	荒	木	浩	士
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)			
学 位 記 番 号	第 2 2 7 6 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	Adiponectin plays a protective role in caerulein-induced acute pancreatitis in mice fed a high-fat diet (アディポネクチンは高脂肪食負荷を伴うマウスセルレイン誘発性急性膵炎モデルにおいて防御的に作用する)			
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 林 紀夫 (副査) 教 授 金倉 譲 教 授 土岐祐一郎			

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

近年、食生活をはじめとする生活習慣の欧米化に伴い、我が国でも肥満者の割合が増加している。肥満は動脈硬化性疾患だけでなく、消化器領域においても非アルコール性脂肪性肝炎や大腸ポリープなどの病態に関与していることが明らかとなってきた。急性膵炎においても疫学的報告によりその重症化因子の一つに肥満が挙げられているが、その病態に関与する分子学的機序の詳細は不明である。また最近では、肥満と肥満関連疾患の病態をつなぐ因子として脂肪組織由来分泌因子アディポサイトカインが注目され、疾患予防や治療介入のターゲットとして研究が進められている。アディポネクチンはアディポサイトカインの主要因子の一つであり、抗動脈硬化作用や抗糖尿病作用に加え、抗炎症作用を持つことから消化器領域における炎症性疾患においてもその有用性が注目されている。肥満は急性膵炎の重症化因子であるが、その分子学的機序は不明であり、また肥満者では血中アディポネクチン濃度が低下することが知られている。以上のことから、本研究はアディポネクチンの急性膵炎における抗炎症効果について検討することを目的とした。

〔 方 法 〕

野生型 (WT) マウスとアディポネクチンノックアウト (APN-KO) マウスに通常食または高脂肪食を2週間与えた後、コレシストキニンアナログであるセルレイン (10 μ g/kg) を1時間毎に計10回反復投与することにより急性膵炎モデルを作製した。膵炎の重症度は、血中アミラーゼ値、膵浮腫の程度、組織学的スコアで評価し、膵臓でのマクロファージおよび好中球の浸潤を免疫組織化学染色により評価した。加えて、膵組織における炎症性サイトカイン (TNF α 、IL-1 β 、IL-6) ・ケモカイン (MCP-1) の遺伝子発現を定量的real-time PCR法にて検討した。また、アデノウイルスを用いて血中アディポネクチン濃度を上昇させ、急性膵炎におけるアディポネクチン補充療法の効果について検討した。膵腺房細胞に対するアディポネクチンの直接的な効果を評価するため、WTマウスとAPN-KOマウスから膵腺房細胞を単離し、セルレイン添加時のアミラーゼ分泌およびトリプシン活性化反応について検討した。

〔 成 績 〕

通常食群では、WTマウス、APN-KOマウスともにセルレインを投与しても組織学的に明らかな膵炎像は誘発されなかった。一方、高脂肪食群では、APN-KOマウスは血中アミラーゼ値・膵浮腫の程度・組織学的スコアの全てにおいて、WT

マウスに比べ有意に重症な肺炎を発症した。さらにAPN-KOマウスの脾組織では、WTマウスに比べマクロファージおよび好中球の浸潤が増加し、炎症性サイトカイン（TNF α 、IL-1 β 、IL-6）・ケモカイン（MCP-1）の遺伝子発現も上昇していた。また、APN-KOマウスにアデノウイルスを用いてアディポネクチンを補充した後に肺炎を誘発すると、コントロール群に比べ有意に肺炎は軽症化し、脾組織へのマクロファージの浸潤も減少した。単離した脾腺房細胞におけるセルレイン添加時のアミラーゼ分泌およびトリプシン活性化反応については、WTマウスとAPN-KOマウスで明らかな差はなく、またAPN-KOマウスより単離した脾腺房細胞にアディポネクチンを直接添加してもセルレイン添加時のアミラーゼ分泌反応に変化は認められなかった。

〔 総 括 〕

アディポネクチンは高脂肪食負荷を伴うマウスセルレイン誘発性急性肺炎モデルにおいて防御的に作用することが明らかとなった。アディポネクチンは脾腺房細胞に対して直接作用するのではなく、脾腺房細胞傷害後のマクロファージや好中球の活性化を直接的に、または脂質代謝を介して間接的に抑制することにより、急性肺炎抑制効果を発揮することが示唆された。肥満者における急性肺炎の発症・重症化の機序に低アディポネクチン血症が関与する可能性が示唆され、その発症予防や治療効果が期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肥満は、急性肺炎が重症化する危険因子の一つに挙げられているが、その病態に関与する詳細な機序は不明である。本論文で着目したアディポネクチンは脂肪組織から分泌され、抗炎症作用を持ち、肥満者でその血中濃度が低下することが知られている。これらのことから、本論文ではアディポネクチンが急性肺炎の病態にどのように関与するのかを解明するため、動物モデルを用いて実験を行っている。その結果、アディポネクチンがマクロファージの炎症反応を抑制することにより、急性肺炎の発症・増悪に対して防御的に働いている可能性が明らかとなった。肥満者に認められる低アディポネクチン血症が急性肺炎の発症病態に関わる可能性が示唆され、アディポネクチンの作用を介した急性肺炎の発症予防および治療効果が期待される。

よって、本論文の内容は学位に値するものと認める。