



Title	Effect of adiponectin on cardiac β -catenin signaling pathway under angiotensin II infusion
Author(s)	藤島, 裕也
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51980
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	藤島 裕也
論文題名 Title	Effect of adiponectin on cardiac β -catenin signaling pathway under angiotensin II infusion. (アンジオテンシンII投与下においてアディポネクチンが心臓の β -catenin シグナルに与える影響)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 脂肪組織は多彩な生理活性物質（アディポサイトカイン）を分泌する巨大な内分泌臓器であり、特に内臓脂肪蓄積に伴うアディポサイトカイン分泌異常が主要な病態を形成する。脂肪細胞特異的分泌蛋白であるアディポネクチンは内臓脂肪蓄積に伴い血中濃度が低下することが知られているが、低アディポネクチン血症はインスリン抵抗性などの他、心血管疾患や心不全に関連することが報告されている。近年心肥大にはβ-cateninシグナルが重要な役割を果たしていることが指摘されており、補体C1qがβ-cateninシグナルを活性化させることが報告された。さらにC1qとアディポネクチンは共通の構造を有しており、当研究室では両者が複合体を形成することを見出しているが、アディポネクチンがβ-cateninシグナルに与える影響については不明である。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 心肥大モデルとして、野生型マウス（WT）及びアディポネクチン欠損マウス（Adipo-KO）に浸透圧ミニポンプを用いてアンジオテンシンII（Ang II）を14日間持続皮下投与した。さらに、コントロール・アデノウイルス（β-gal-Adeno）ならびにアディポネクチン・アデノウイルス（Adipo-Flag-Adeno）を、Ang II負荷開始2日前に頸静脈内投与し、アディポネクチン補充による効果の検討を行った。 1.2 mg/kg/dayおよび2.4 mg/kg/dayのAng II負荷により、WTマウスでは血圧上昇と心重量増加を認め心肥大を呈した。さらに、Ang II用量依存性にβ-cateninシグナルのdown stream geneであるAxin2遺伝子発現ならびに細胞質内のβ-cateninタンパク発現の上昇を認め、Ang IIは心肥大を引き起こすとともにβ-cateninシグナルを活性化させることが示された。 続いて、高用量（2.4 mg/kg/day）のAng IIをWTマウスとAdipo-KOマウスに負荷するとともに、アデノウイルスによるアディポネクチンの補充を行った。その結果、血圧上昇はどの群においても差を認めなかった一方で、心重量はAdipo-KOマウスでWTと比較して有意に増加しており、アディポネクチン補充により抑制された。また、心臓でのCollagen I・III、TGF-β1といった線維化関連遺伝子はAdipo-KOマウスでWTマウスに比して上昇を認めたが、アディポネクチン補充により上昇が是正され、F4/80やMCP-1といったマクロファージマーカー、そしてC1qの遺伝子発現もアディポネクチンにより抑制された。さらにAxin2遺伝子発現および細胞質でのβ-cateninタンパク発現は、Adipo-KOマウスでより上昇しており、アディポネクチン補充により低下を認めたことから、アディポネクチンはAng IIによるβ-cateninシグナルの活性化を抑制することが明らかになった。一方で酸化ストレス（ROS）によるAKTリン酸化を介してGSK3βがリン酸化されることで、β-cateninシグナルが活性化される経路が報告されており検討を行った。まず、酸化ストレス産生系であるNADPH oxidase subunit P22^{PHOX}およびP47^{PHOX}は、ともにAng II負荷によりWTと比較してアディポネクチンKOマウスにおいて遺伝子発現が有意に上昇しており、アディポネクチン補充により発現上昇が抑制されていた。さらにAKT、mTORならびにGSK3βは、Adipo-KOマウスではより顕著なリン酸化の亢進を認めていたが、アディポネクチンによりリン酸化の抑制を認めた。 〔総 括(Conclusion)〕 アディポネクチンは、Akt/mTORおよびAkt/GSK3β/β-cateninシグナルを抑制することで、Ang II負荷による心肥大に対して保護的に作用すると考えられた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 藤島 裕也		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 下村 伸一郎
	副 査	大阪大学教授 高 島 成二
	副 査	大阪大学教授 森 下 竜一
論文審査の結果の要旨 脂肪細胞特異的分泌蛋白であるアディポネクチンは、心血管保護作用を有することが報告されてきた。心肥大にはβ-catenin シグナルが重要な役割を果たしていることが指摘されているが、アディポネクチンがβ-cateninシグナルに与える影響については不明であった。 当該研究では心肥大モデルとしてAngiotensin II 負荷を行いアディポネクチンの作用を検討した。アディポネクチン欠損マウスでは野生型マウスと比較して、心重量増加を認めるとともに、β-cateninシグナルのdown stream geneであるAxin2遺伝子発現および細胞質でのβ-cateninタンパク発現の亢進を認めたが、アデノウイルスによるアディポネクチン補充により改善を認めた。さらに心臓でのAKTならびにmTOR、GSK3βのリン酸化は、アディポネクチン欠損マウスではより顕著な亢進を認め、アディポネクチンにより抑制を認めた。 これらの結果から、アディポネクチンはAkt/mTORおよびAkt/GSK3β/β-cateninシグナルを抑制することにより、心肥大に対して防御的に作用していると考えられ、アディポネクチンの心保護作用における新たな機序が解明された。よって学位の授与に値すると思われる。		