

Title	Increment and Impairment of Adiponectin in Renal Failure
Author(s)	小村, 徳幸
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/54156">https://hdl.handle.net/11094/54156</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>〉</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	小 村 徳 幸
博士の専攻分野の名称	博士 (医 学)
学位記番号	第 23632 号
学位授与年月日	平成22年3月23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	Increment and Impairment of Adiponectin in Renal Failure (腎不全におけるアディポネクチン濃度上昇と機能障害機序)
論文審査委員	(主査) 教授 下村伊一郎 (副査) 教授 柴木 宏実 教授 高原 史郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [ 目 的 ]

我々は低アディポネクチン血症が動脈硬化性疾患のリスクである事を報告してきた。しかし、腎不全患者は動脈硬化性疾患のハイリスクであるにもかかわらず血中アディポネクチン濃度が著明に高値となる。そして腎不全患者のみを対象とした検討において、全例が正常腎機能者に比してアディポネクチン血中濃度は高値であるが、相対的低アディポネクチン血症はやはり動脈硬化リスクとなる。従って、腎不全状態における血中アディポネクチン濃度の動脈硬化性疾患に対する意義が正常腎機能者と異なる可能性がある。また、早期の腎機能低下で上昇するシスタチンCはアディポネクチンの結合蛋白である。シスタチンC欠損マウスは動脈硬化が進行する一方で、臨床研究において血中シスタチンC濃度高値は動脈硬化性疾患と関連し、その相反する結果に対するメカニズムは未だ明らかではない。本研究では、腎不全におけるアディポネクチンの血中濃度上昇とシスタチンCによるアディポネクチンの機能修飾を明らかにすることを目的とした。

#### [ 方法ならびに成績 ]

慢性腎不全モデルとして左腎を2/3摘除し、1週間後に右腎を摘除する5/6腎摘モデルを作成し、手術1ヶ月後に検討を行った。急性腎不全モデルとして腎摘を1期的に行い同日検討を行った。5/6腎摘1ヶ月後、血中アディポネクチン濃度とシスタチンC濃度は有意に上昇した。

野生型マウスの血漿をアディポネクチン欠損マウスに静注することでアディポネクチンの血中クリアランスを測定した。正常腎機能マウス血漿を慢性腎不全モデルマウスに投与した場合、対照の偽手術モデルマウスへの投与と比較して12, 18, 24時間後の血中アディポネクチン濃度が有意に高値であり、クリアランスの低下が示唆された。正常腎機能マウス血漿を急性腎不全モデルマウスに投与した場合、偽手術マウスへの投与と比較して18, 24時間後の血中アディポネクチン濃度の有意な高値を認め、急性腎不全状態でもクリアランスが低下するこ

とが示唆された。慢性腎不全マウス血漿を正常腎機能マウスに投与した場合、偽手術マウス血漿の投与と比較して12, 18, 24時間の血中残存アディポネクチン濃度の有意な増加を認め、クリアランスの低下が示唆された。さらに正常腎機能マウス血漿にシスタチンCを添加し正常腎機能マウスに投与した場合、シスタチンCを添加しないマウス血漿の投与と比較して12, 24時間後の血中残存アディポネクチン濃度の有意な高値を認め、シスタチンC添加によるクリアランスの低下が示唆された。一方、脂肪組織中のアディポネクチン蛋白量およびmRNA量は慢性腎不全モデルマウスと偽手術マウスで有意な差を認めなかった。

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞における単球接着因子VCAM-1、ICAM-1、E-SelectinのmRNAレベルはTNF- $\alpha$ の添加で増加し、アディポネクチンの前処理により有意に抑制された。この抑制効果はシスタチンCの同時添加により用量依存的に減弱し、シスタチンC10mg/Lの濃度でアディポネクチンによる単球接着分子抑制作用は完全に消失した。

#### [ 総 括 ]

腎不全状態では増加したシスタチンCによるクリアランス低下によりアディポネクチン血中濃度が上昇し、高濃度のシスタチンCはアディポネクチンの抗動脈硬化作用を阻害することが明らかとなった。

### 論文審査の結果の要旨

申請者 小村徳幸は、腎不全におけるアディポネクチンの血中濃度上昇の機序とその意義を検討した。マウスに慢性腎不全モデルで血中アディポネクチン濃度は有意に上昇した。慢性腎不全マウスでアディポネクチン産生の増加はなく、クリアランスが低下していた。また、腎不全血漿中のアディポネクチンクリアランスは低下しており、シスタチンCの添加によっても同様の変化が認められた。アディポネクチンの抗動脈硬化作用の一つである血管内皮細胞におけるTNF $\alpha$ 誘導性単球接着因子mRNAレベル抑制作用はシスタチンCの添加により用量依存的に減弱した。

以上、小村徳幸は、腎不全においてクリアランス低下によりアディポネクチン血中濃度上昇機序を明らかにした。またクリアランス低下に関与するシスタチンCによりアディポネクチンの抗動脈硬化作用が阻害されることを見出した。よって、学位に値すると考えられる。