

Title	Ultrastructural Localization of Adiponectin protein in Vasculature of Normal and Atherosclerotic mice
Author(s)	森, 卓也
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/55775">https://hdl.handle.net/11094/55775</a>
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、 <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 href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	森 卓也
論文題名 Title	Ultrastructural Localization of Adiponectin protein in Vasculature of Normal and Atherosclerotic mice (正常及び動脈硬化発症マウスの血管におけるアディポネクチン蛋白質の電顕的局在)
論文内容の要旨	
<p>[目的(Purpose)]</p> <p>動脈硬化症は先進国、発展途上国に共通の疾患であり、動脈硬化症の進展は心筋梗塞や脳卒中等の致命的な疾患の発症に繋がる。そのため、心疾患の予防・治療において、動脈硬化症の発症・進展の機序を理解することは重要である。</p> <p>当教室では、脂肪組織がエネルギーの貯蔵だけでなく内分泌機能を有する組織であることを明らかにし、ヒトの脂肪組織からアディポネクチンを同定した。脂肪細胞より特異的に分泌されるアディポネクチンの血中濃度は、他のサイトカインとは異なり、BMIと負の相関を示す。さらに、1~30 µg/mLの濃度で血流に豊富に循環しており、他のサイトカインやホルモンの約1000倍程度の血中濃度となる。以上より、アディポネクチンの生理学的な機能は典型的なサイトカインやホルモンとは異なることが予想されるが、このような視点から考えられるアディポネクチンの機能についてはあまり理解されていない。</p> <p>これまでに、アディポネクチン欠損マウス(Adipo-KO)やアディポネクチン過剰発現マウスを用いた検討から、アディポネクチンの生理学的機能が示されており、アディポネクチンは抗動脈硬化、抗糖尿病、抗炎症、抗線維化の性質を持つことが明らかになっている。さらに、アディポネクチンは心不全、慢性腎臓病等の病態組織に集積し、組織保護作用を発揮していることが示されている。一方、当研究室の最近の検討は、アディポネクチンが病態組織だけでなく、健常マウスの動脈血管の内膜にも存在することを示し、この内膜に存在するアディポネクチンの保護的な作用を明らかにした。しかしながら、血管内膜におけるアディポネクチンの詳細な局在、及び動脈硬化巣における局在については明らかになっていない。今回、血管に存在するアディポネクチンの局在を詳細に検討した。</p> <p>[方法ならびに成績(Methods/Results)]</p> <p>健常マウスとしてC57BL/6Jマウス(10週齢、♂)を用い、本マウスの胸部大動脈におけるアディポネクチンの局在を検討した。また、ApoE-KOマウス(8週齢、♂)に高コレステロール食(20% 脂質、0.15%コレステロール)を12週間摂取させ、本マウスの胸部大動脈を用いて動脈硬化巣におけるアディポネクチンの局在を検討した。ネガティブコントロールとしてAdipo-KOマウスを用いた。解析には免疫蛍光染色、免疫電顕を用いた。</p> <p>免疫蛍光染色による解析の結果、定常状態の血管において、アディポネクチンは内皮細胞マーカーであるCD31と共局在し、平滑筋細胞マーカーであるalpha-smooth muscle actin(<math>\alpha</math>-SMA)とは共局在しないことが明らかになった。免疫電顕による詳細な局在解析の結果、アディポネクチンは血管内皮細胞の管腔側と基底膜側の細胞膜上、さらに細胞内に局在していることが明らかになった。細胞内のアディポネクチンは小胞内に観察され、エンドサイトーシスを介して細胞内に取り込まれている可能性が示された。</p> <p>動脈硬化巣におけるアディポネクチンの局在を検討した結果、内膜だけでなく動脈硬化巣の病巣内にアディポネクチンが存在しており、その一部は<math>\alpha</math>-SMAと共局在していることが明らかになった。免疫電顕による観察の結果、病巣内のアディポネクチンは血管内膜に存在する平滑筋細胞の細胞膜上に局在することが明らかになった。さらに、血管内皮細胞に接着した単球の細胞膜上にもアディポネクチンが局在していることが明らかになった。</p> <p>[総括(Conclusion)]</p> <p>アディポネクチンは、定常血管の血管内皮細胞の細胞膜上と細胞内に局在し、動脈硬化巣では血管内皮細胞とともに、血管内膜に存在する平滑筋細胞、単球の細胞膜上に局在する。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 森 卓也

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授 下村 伸一郎
	副 査	大阪大学教授 熊 御 淳
	副 査	大阪大学教授 石井 優

## 論文審査の結果の要旨

アディポネクチンは抗動脈硬化、抗糖尿病など様々な生理作用を有している。そのため、メタボリックシンドロームの予防・治療を考える上でアディポネクチンの生理学的機能、及びその機能発現の機序を明らかにすることは重要である。

当該研究では、アディポネクチンが病態組織に集積し組織保護作用を発揮していることや、正常状態の血管にも集積し血管を炎症から保護しているという発見に基づき、正常状態の血管と血管病態の代表である動脈硬化巣におけるアディポネクチンの局在を検討した。

その結果、正常状態の血管では、血管内皮細胞の血管内腔側と基底膜側の細胞膜上、及び血管内皮細胞内の小胞にアディポネクチンが局在していることを示した。動脈硬化巣では、血管内皮細胞とともに合成型平滑筋細胞の細胞膜上にもアディポネクチンが局在していることを示した。加えて、血管内皮細胞に接着した単核球の膜上にアディポネクチンが局在することを示した。これら結果より、正常状態の血管と動脈硬化巣におけるアディポネクチン蛋白質の超微細構造的局在が明らかになった。

よって、学位の授与に値すると考えられる。