



Title	Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages
Author(s)	山本, 和美
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58105
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

氏 名	山本(椿尾) 和美
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学 位 記 番 号	第 24379 号
学 位 授 与 年 月 日	平成23年3月25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 prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages (AdiponectinのHDL新生経路における組織からのコレステロール引き抜き能に対する作用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 小室 一成 (副査) 教授 金倉 譲 教授 楽木 宏実

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

Adiponectin (APN) はmetabolic syndromeのkey moleculeであり、抗動脈硬化作用を有することが知られている。また、metabolic syndromeにおける脂質異常の基準の一つであるHDLも抗動脈硬化作用を示すが、この抗動脈硬化作用を示す2つの因子について血清HDL-C値とAPN値には正の相関が報告されている。しかし、APNとHDLの関連のメカニズムについては知られていないため、本研究において検討することとした。HDLの動脈硬化防御機構また同時に新生経路でもあるreverse cholesterol transportでは、その第1段階として、肝臓から分泌されたapolipoproteinA-I (apoA-I)が膜蛋白であるATP-binding cassette transporter (ABC) A1を介して肝臓あるいは末梢組織からコレステロールを引き抜き、nascent HDLとなる。第2段階としてこのnascent HDLがABCA1とは異なった膜蛋白ABCG1、scavenger receptor (SR) BIを介して

末梢のコレステロールを更に引き抜き、matureなHDLとなる。この過程において末梢組織からのコレステロールの引き抜き能(cholesterol efflux)にAPNがどのように影響するかを検討した。

[方法ならびに成績]

ヒト単球由来のマクロファージにAPNを添加し、マクロファージからのcholesterol efflux、また関連蛋白の発現について検討した。Cholesterol effluxの評価は細胞中のコレステロールを [³H] でラベルし、medium中と細胞内のコレステロールを測定し解析した。また、APN-KOマウスのperitoneal macrophageを用いて同様の事象について検討した。

ヒトマクロファージではAPNの添加により、ABCA1の発現が増加し、ApoA-I由来のcholesterol effluxも増加している結果が得られた。一方、HDL由来のcholesterol effluxはやや増加傾向であるものの有意な差は認められなかつた。関連蛋白であるABCG1・SRBIの蛋白発現については、ABCG1はやや増加傾向であったが、SRBIの発現はほとんど変化が見られなかつた。また、APN-KOマウスのperitoneal macrophageにおいての検討では野生型に比較し、ABCA1の発現は低下を認め、ApoA-I由来のcholesterol effluxも低下している結果が得られた。HDL由来のcholesterol effluxには有意差が見られなかつた。以上より、APNは主にABCA1を介してApoA-I由来のcholesterol effluxを亢進することによって抗動脈硬化作用を呈し、HDL新生に寄与する可能性が考えられた。

[総括]

今回の検討により、adiponectinの抗動脈硬化作用の1つの機序として、HDLの新生経路であるreverse cholesterol transportを介し、末梢組織からのコレステロールの回収を亢進する機序が考えられた。Adiponectinを増加させる薬剤がマクロファージからのコレステロールの引き抜きの促進を介して抗動脈硬化作用を示し、またHDL-Cを上昇させる治療の1つとして期待される。

論文審査の結果の要旨

Metabolic syndromeのkey moleculeであるadiponectin、またmetabolic syndromeにおける脂質異常の基準の一つであるHDLはいずれも抗動脈硬化作用を有し、それらの血清濃度は有意な正の相関関係にある。今回、筆者らはHDLの新生経路におけるadiponectinの作用について検討している。ヒト単球由来のマクロファージにadiponectinを添加することにより、ApoA-I由来のコレステロール引き抜き能が亢進し、この機序に関わる膜蛋白のABCA1が増加していることが確認された。一方、adiponectin-knockout mouseのマクロファージではABCA1の発現、またApoA-I由来のコレステロール引き抜き能は低下していた。これらの結果から、adiponectinの抗動脈硬化作用の一つの機序としてHDL新生経路における末梢組織からのコレステロール引き抜きが関わっている可能性が考えられ、今後の動脈硬化研究に寄与する報告として学位論文に値するものと考える。