



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Involvement of endothelial apoptosis underlying COPD-like phenotype in adiponectin-null mice : Implications for therapy                         |
| Author(s)    | 中西, 香織                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 2011, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/58193">https://hdl.handle.net/11094/58193</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">大阪大学の博士論文について</a>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

【62】

|               |                                                                                                                                                                                                       |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名           | 中 西 香 織                                                                                                                                                                                               |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医 学)                                                                                                                                                                                             |
| 学 位 記 番 号     | 第 2 4 3 8 4 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<br>医学系研究科内科系臨床医学専攻                                                                                                                                                                       |
| 学 位 論 文 名     | Involvement of endothelial apoptosis underlying COPD-like phenotype in adiponectin-null mice: Implications for therapy<br>(アディポネクチンノックアウトマウスのCOPD発症メカニズムにおける血管内皮アポトーシスの関与とアディポネクチンのCOPD治療応用への可能性について) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 熊ノ郷 淳<br>(副査)<br>教 授 楽木 宏実 教 授 奥村明之進                                                                                                                                                      |

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

Chronic obstructive pulmonary disorder (COPD)は慢性の気流制限、様々なレベルの病理変化的変化を示す他、体重減少、糖尿病、心血管疾患などの重大な併存症を伴う全身性疾患であるとされている。2020年には世界の死因第三位になることも予想されている。

しかし、COPD発症メカニズムやCOPDと併存症を結ぶ因果関係は不明である。COPDと併存症は過去の報告から互いの病態に関与することが報告され、その因果関係を明らかにすることは極めて重要であり、COPD死亡率を減少することにつながると考えられる。

Adiponectin (APN)は脂肪細胞から分泌されるサイトカインで、抗炎症作用、抗アポトーシス作用、インスリン抵抗改善作用を持ち、糖尿病、動脈硬化などメタボリックシンドロームのkey moleculeであることが示されてきた。最近、喫煙により血中APN濃度が低下することが報告されたが、肺におけるAPNの役割はほとんど解明されていない。そこで、多様な機能をもつAPNがCOPD発症にも関与するのではないかと考え、APN knockout (KO) マウスを用いた表現系の解析とメカニズム解明を行うと共に、治療応用の可能性を検討した。

〔 方 法 な ら び に 成 績 〕

エラスターゼ肺気腫モデルを用いてAPNの肺での局在や血中濃度の変化を調べた。3・8・30・80週齢のAPN KOマウスを用いて肺の組織学的解析、呼吸機能測定による生理学的解析や全身性変化の解析を行った。また、肺気腫発症の機序における炎症やアポトーシスの関与について検討した。さらに、APN補充によりAPN KO

マウスにおける肺気腫様変化が改善できるかどうかを調べた。

エラスターゼ投与により、血漿中のAPN濃度の低下が認められた。APN KOマウスは肺胞径の拡大やコンプライアンスの増大により示される肺気腫が加齢と共に進展した。さらに高齢マウス(80週齢)では全身性炎症の指標であるCRPの増加だけでなく、体重減少、骨粗鬆症や筋肉・脂肪の萎縮などのCOPD患者に高率に合併するとされる肺外病変を認めた。APN KOマウスが肺気腫を呈する機序として、血管内皮細胞のアポトーシス増加を見出した。さらにアポトーシス増加の原因として、血管内皮の生存維持に重要とされるVEGFR-2とCD31 (PECAM-1)の発現低下の関与が示唆された。最後に、APN KOマウスにAPNを組み込んだアデノウイルス投与行ったところ、APN KOマウスの肺気腫への進展は抑制された。

〔 総 括 〕

加齢とともに進行する肺気腫だけでなく、全身性炎症や肺外病変である骨粗鬆症、体重減少、筋肉・脂肪萎縮を合併するAPN KOマウスは全身性疾患を併存するヒトCOPDに類似すると考えられる。心血管疾患や糖尿病に関わる低APN血症が、血管内皮細胞のアポトーシス誘導を介してCOPD様病態を発症することから、低APN血症がCOPDと併存症を結ぶ因子である可能性が示唆された。さらに心血管保護作用などの多様な機能をもつAPNは、併存症も含めたCOPDの新たな治療標的になり得ると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

COPD（慢性閉塞性肺疾患）は糖尿病、心血管疾患などを合併する全身性疾患であるとされているが、その詳細な機序は不明である。Adiponectin (APN)は脂肪細胞から分泌されるサイトカインで、抗炎症作用、インスリン抵抗改善作用を持ち、メタボリックシンドロームの鍵であることが示されてきた。最近、喫煙による血中APN濃度低下が報告されたが、肺におけるAPNの役割はほとんど検討されていない。そこで、APN knockout (KO) マウスを用いた表現系の解析とメカニズム解明を行うと共に、治療応用の可能性を検討した。APN KOマウスは肺気腫が加齢と共に進展し、高齢になると全身性炎症を示すだけでなく、体重減少、骨粗鬆症などの肺外病変を認めた。肺気腫を呈する機序として血管内皮細胞のアポトーシス増加、さらにアポトーシス増加の原因としてVEGFR-2とCD31の発現低下の関与が示唆された。APN KOマウスにAPNを組み込んだアデノウイルス投与行くと、肺気腫進展は抑制された。以上より、APNはCOPD治療の新しい戦略の一つとなり得ると考えられ、この論文は学位に値すると思われる。