

Title	Protective role of adiponectin against ethanol-induced gastric injury in mice
Author(s)	山本, 俊祐
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/59067
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	山本 俊 祐
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 25116 号
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 22 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	Protective role of adiponectin against ethanol-induced gastric injury in mice (マウスでのエタノール誘発性胃粘膜傷害に対するアディポネクチンの防御的役割)
論文審査委員	(主査) 教授 竹原 徹郎 (副査) 教授 金倉 譲 教授 土岐祐一郎

論文内容の要旨

〔 目 的 〕 肥満により心疾患や糖尿病に加えて、びらん性胃炎や胃潰瘍といった胃疾患が増加すると報告されているがメカニズムはわかっていない。アディポネクチン (APN) は主に脂肪組織から分泌され、全身性に抗動脈硬化・抗糖尿病・抗炎症効果を発揮し、肥満者ではその血中濃度が低下しているという特徴を有する。我々は人間ドック受検者を対象とし、内視鏡所見と性別、body mass index、飲酒、喫煙、血圧、脂質・糖代謝の多変量解析を行った所、APNの低下が単独で胃粘膜傷害のリスクとなることを見出した。本研究では低APNの胃粘膜傷害機序について明らかにすることを目的とした。

〔 方 法 〕 エタノール経口投与によりマウスに胃粘膜傷害を惹起させ、傷害の程度および胃でのプロスタグランジンE2 (PGE2) 発現を野生型マウス (WT) とアディポネクチンノックアウトマウス (APN-KO) で比較した。また、胃上皮細胞におけるAPNの作用を検討するため、ラット胃上皮細胞株 (RGM1) を用いて、エタノール刺激に対する細胞応答および細胞遊走能に対するAPNの作用を検討した。

〔 成 績 〕 エタノール投与後のマウス胃粘膜傷害は投与後15分および1時間ではWTとAPN-KOの間で有意な差がなかったが、4時間後においてAPN-KOはWTと比し有意に高度の胃粘膜傷害を呈した。TUNEL染色ではエタノール投与4時間後のAPN-KOの胃粘膜においてWTと比し有意に多くの死細胞を認めた。胃PGE2発現量はエタノール投与後に両マウスで上昇していたが、APN-KOではその上昇が有意に低く、APNのPGE2産生への関与が考えられた。RGM1をAPN添加培地で培養すると、エタノール添加時にみられるPGE2と、その上流酵素であるcyclooxygenase2 (COX2) の発現が増強された。APN添加によりエタノールによる細胞死の抑制作用は認めなかったが、上皮細胞の遊走は有意に促進され、その促進作用はCOX2阻害剤で抑制された。遊走実験の細胞培地中のPGE2はAPN添加

群で有意に上昇し、遊走細胞においてCOX2陽性細胞が多く観察された。

〔 総 括 〕 アディポネクチンは胃粘膜傷害において防御的役割を果たしていた。その機序としてアディポネクチンによるPGE2産生増強を介した上皮細胞遊走の促進が関与していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、主に脂肪細胞から分泌され抗動脈硬化・抗糖尿病・抗炎症作用を有するアディポネクチンに着目し、マウス胃粘膜傷害においてアディポネクチンが防御的に作用していることを明らかにした。最近肥満が胃炎のリスクとなることが報告され、我々は人間ドック受検結果の多変量解析によりアディポネクチン低下が胃粘膜傷害のリスクとなることを報告した。さらにアディポネクチンノックアウトマウスではエタノール投与による胃粘膜傷害が増悪することを見出し、プロスタグランジン産生低下が関与していることを示した。また、胃上皮細胞において、アディポネクチンがエタノール刺激時のプロスタグランジン産生および遊走能を亢進させることを示した。これらの研究成果は、これまで解明されていなかった胃におけるアディポネクチンの傷害防御作用を示した初めての研究であり、学位の授与に値すると考えられる。