



Title	Positive Feedback Regulation Between Adiponectin and T-Cadherin Impacts Adiponectin Levels in Tissue and Plasma of Male Mice
Author(s)	松田, 圭介
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59549
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	松田 圭介
論文題名 Title	Positive Feedback Regulation Between Adiponectin and T-Cadherin Impacts Adiponectin Levels in Tissue and Plasma of Male Mice (雄性マウスの臓器及び血中アディポネクチン濃度に及ぼすアディポネクチンとTカドヘリンのポジティブフィードバック調節機構の解明)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>内臓脂肪の過剰蓄積は糖代謝異常・脂質代謝異常・高血圧・冠動脈疾患などと密接に関連する。当教室ではヒト脂肪組織より、内臓脂肪蓄積に伴い血中濃度が顕著に低下するアディポネクチン(Adipo)を同定した。Adipo欠損(Adipo-KO)マウスなどの検討にて、Adipoは抗動脈硬化、抗糖尿病、抗炎症、抗線維化など臓器保護的に働く分泌蛋白であることが明らかにした。また、血中Adipo濃度の低下が冠動脈疾患や2型糖尿病の発症リスクと相関することを見出し、Adipoは内臓脂肪蓄積と多臓器障害をつなぐ重要な因子の一つであると考えられる。</p> <p>最近、Adipoが健常マウスの大動脈に定常状態で蛋白として存在することを見出した。AdipoがGPIアンカー型タンパク質であるTカドヘリン(Tcad)と結合することやT-cadのSNPが心血管疾患のリスクと相関するという臨床成績が相次いで報告され、Adipoの組織集積と臓器保護効果について注目される。しかしながら、AdipoのT-cadを介した組織集積に関して充分には解明されていない。そこで本研究ではT-cadを介したAdipoの組織集積について詳細な検討を行った。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>C57BL/6Jマウスの各組織のAdipo量をwestern blot法で比較した結果、Adipoは产生臓器である脂肪組織を除くと、大動脈・心臓・骨格筋に多く集積しており、肝臓・腎臓には殆ど集積していなかった。一方、各組織でのTcad発現量もAdipoと同様の傾向を示し、免疫組織学的検討にて両者が共局在していた。また、T-cad欠損(Tcad-KO)マウスでは各組織のAdipo蛋白が消失し、一方血中Adipo濃度の顕著な上昇が認められた。次に、マウス血管内皮細胞株に正常マウス由来の血漿を添加するとAdipoが細胞に集積する像が認められたが、この内皮細胞へのAdipoの集積はTcadのノックダウンにより顕著に抑制された。また、正常マウスとTcad-KOマウスにFlag標識したAdipoを静脈内投与し各組織へのFlag標識Adipoの集積性を検討した結果、Tcad-KOマウスでは血中のFlag標識Adipo濃度が上昇し、逆に組織ではFlag標識Adipoの集積量が低下していた。これらの検討からAdipoはTcadを介して組織に集積していると考えられた。次に、Adipo-KOマウスのT-cad蛋白量を比較したところ、Adipo-KOマウスでは大動脈・心臓・骨格筋でのTcad発現が顕著に低下していること、このTcad発現量ならびにAdipo集積量の低下は、アデノウィルスにより血中Adipo濃度を正常化することで回復した。一方、本試験での各組織でのTcad mRNA量は両群間で差が認められなかったことから、AdipoはTcadを転写以降の段階で発現制御していると考えられた。次に、AdipoによるTcad発現制御のメカニズム解析を行った。T-cadはGPIアンカー型蛋白であるが、GPIアンカー型蛋白の多くはGPIアンカーカット断酵素により膜表面から切断されることが知られている。そこでGPIカット断酵素であるPI-PLCを正常マウスに静脈内投与したところ、Tcad-KOマウスと同様に組織Adipo量が低下する一方、血中Adipo濃度が有意に上昇した。また、PI-PLCはマウス血管内皮細胞株のTcad発現量ならびに集積するAdipo量を有意に低下させたが、これらの反応は内皮細胞株とAdipoとのプレインキュベーションにより抑制された。一方、哺乳動物におけるGPIアンカーカット断酵素と考えられているglycosylphosphatidylinositol phospholipase D(GPI-PLD)の血中濃度はAdipo-KOマウスで正常マウスよりも高く、このGPI-PLD発現量の増加はアデノウィルスにより血中Adipo濃度を正常化することで有意に低下した。以上の結果から、AdipoはTcadと結合することでGPIアンカーカット断酵素による膜表面からのTcadの解離に対し抑制的に働くこと、ならびにGPIアンカーカット断酵素の発現量を抑制することなどによりTcadの発現量を正に制御していると考えられた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
Tカドヘリンは血中および組織におけるアディポネクチン蛋白量を規定する重要な分子であること、アディポネクチンはGPIアンカーカット断酵素を調節することでTカドヘリン蛋白量を正に制御する可能性が示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松田 圭介		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	下 不 伊一郎
	副 査 大阪大学教授	高 島 成二
副 査 大阪大学教授	熊 井 浩 浩	
論文審査の結果の要旨 :		
<p>アディポネクチン (Adipo) は様々な臓器保護作用を有する分泌蛋白であるが、近年の当研究室の研究からAdipoには心血管組織に集積する作用もあることが明らかとなっている。そこで本研究ではAdipoとその結合リガンドと考えられているTカドヘリン (Tcad) の相互作用に関して組織集積という観点から研究を行った。</p> <p>野生型マウスではAdipoとTcadは大動脈、心臓、骨格筋に共局在していた。Adipo欠損マウスではTcadタンパク質の発現が低下していたが、これはAdipoの補充により回復した。一方、Tcad欠損マウスでは血中Adipo濃度は野生型マウスよりも高いにも関わらず、組織へのAdipo集積が著明に低下していた。Tcad欠損マウスと同様、野生型マウスにおいてもPI-PLC投与によるTcadの切断は組織のAdipo集積を低下させ、血中Adipo濃度を上昇させた。培養内皮細胞にAdipoを前処置しておくとPI-PLCによるTcadの切断が抑制された。また、Adipo欠損マウスではGPI-PLDの血中濃度が低下しており、これはAdipoの補充により回復した。</p> <p>本研究より、組織のTcad発現量は血液循環および組織集積しているAdipoの量を規定する要因であること、Adipoは細胞表面からのTcadの切断を抑制することで組織のTcad発現量を正に制御すること、が明らかとなった。よって、学位の授与に値すると考えられる。</p>		