The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Adiponectin accumulation in the retinal vascular endothelium and its possible role in preventing early diabetic microvascular damage
Author(s)	Sakaue, Taka-aki
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/89520
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	坂上　貴章
論文題名 Title	Adiponectin accumulation in the retinal vascular endothelium and its possible role in preventing early diabetic microvascular damage (アディポネクチンは網膜血管内皮に集積し、糖尿病早期の細小血管障害に対して保護的に作用する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

脂肪細胞特異的分泌蛋白であるAdiponectin(APN)は多量体を形成し、GPIアンカー型膜蛋白 T-cadherin(T-cad)と高親和性に結合することで、心筋細胞・動脈の血管内皮細胞・腎臓の血管周皮細胞に集積し保護作用を発揮することを報告してきた。しかし、糖尿病網膜症に代表される細小血管障害に対するAPNの作用については十分に明らかではない。今回我々は、網膜におけるAPNの局在と糖尿病網膜症の発症・進展に対する役割について検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

まず、野生型マウス(WT)、APN欠損マウス(APN-KO) 、T-cad欠損マウス(T-cad-KO)の網膜Flat mountを用いた免疫蛍光染色によりAPNの局在を検討した。WTの網膜においてAPNは細動脈から毛細血管移行部にかけての血管内皮に局在していたが、T-cad-KOでは消失していた。このことから、APNはT-cad依存的に網膜血管内皮細胞に集積すると考えられた。続いて、Streptozotocin(STZ)誘発糖尿病モデルマウスを用いて糖尿病状態における網膜血管のAPNの集積の変化を検討した。その結果、糖尿病発症5ヶ月後および9ヶ月後において、網膜血管内皮のAPNは経時的に減少することが確認された。

糖尿病網膜症の病態早期では、単球接着因子発現の上昇に伴う血管内皮への白血球接着亢進(leukostasis)やTight-Junctionの破綻が生じた結果、血管透過性亢進が惹起され、その後の病態進展に関与することが報告されている。そこで、WTにSTZ負荷を行い、高血糖確認後6週における、これら網膜血管の変化を検討した。その結果、糖尿病発症早期においてもSTZ群では、コントロール群に比して、網膜血管のAPN集積は有意に減少しており、同部位における血管透過性亢進(Hoechstの血管外漏出により評価)が認められた。また、STZ群では単球接着因子であるVCAM-1発現上昇と、主要なTight-Junction蛋白であるClaudin-5発現減少が観察された。一方で、これらの変化はいずれも、SGLT2阻害薬であるDapagliflozin(Dapa)の投与により回復したことから、高血糖依存的であると考えられた。最後に、早期網膜症に対するAPNの役割を検討するために、WTとAPN-KOの比較を行った。非糖尿病状態においては網膜血管透過性に両軍で差は認められなかった。しかし、APN-KOでは、WTに比して、STZ負荷・糖尿病発症後4週のより早期の時点で、網膜血管内皮におけるVCAM-1の発現上昇とClaudin-5の発現の低下が認められ、有意な血管透過性亢進を呈していた。

〔総　括(Conclusion)〕

APNはT-cadを介して網膜血管内皮に集積し、糖尿病網膜症の発症・進展に対して抑制的に作用することが示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　坂上　貴章

論文審査担当者		（職）	氏　　名	
	主　査	大阪大学教授	下村 伊一郎	署名
	副　査	大阪大学教授	猪阪 善隆	署名
	副　査	大阪大学寄附講座教授	中神 啓徳	署名

論文審査の結果の要旨

脂肪細胞特異的分泌蛋白であるAdiponectin(APN)は多量体を形成し、GPIアンカー型膜蛋白 T-cadherin(T-cad)と高親和性に結合することで、心筋細胞・動脈の血管内皮細胞・腎臓の血管周皮細胞に集積し保護作用を発揮することを報告してきた。しかし、糖尿病網膜症に代表される細小血管障害に対するAPNの作用については十分に明らかではない。そこで我々は、網膜におけるAPNの局在と糖尿病網膜症の発症・進展に対する役割について検討した。

本研究では、①マウス網膜の免疫染色でAPNが細動脈から毛細血管移行部にかけての血管内皮にT-cad依存的に局在こと、②Streptozotocin誘発糖尿病モデルマウスにおいて、網膜血管内皮のAPN集積は有意に低下し、血管透過性亢進を認めたが、Dapagliflozin投与によりこれらの変化は抑制されたこと、③WTマウスとAPN-KOマウスの比較検討において、APN-KOマウスではWTマウスと比べ糖尿病発症早期より血管内皮におけるVCAM-1発現が上昇し、顕著なClaudin-5発現低下と網膜血管透過性亢進を呈したことを明らかにした。

APNはTNF-αによるVCAM-1発現を抑制することやClaudin-5分解に関連するMMP-2/9活性を抑制することが報告されており、今回のモデルにおいてAPNが糖尿病発症早期で認められる網膜血管内皮細胞のVCAM-1発現に伴うLeukostasisやClaudin-5分解を抑制し、網膜血管透過性の維持に関与した可能性がある。以上よりAPNはT-cadを介して網膜血管内皮に集積し、糖尿病網膜症の発症・進展に対して抑制的に作用したと考えられる。

上記研究業績は、学位授与に値するものと認める。