



Title	Chronic hyperadiponectinemia induced by transgenic overexpression increases plasma exosomes without significantly improving glucose and lipid metabolism
Author(s)	河田, 慶太郎
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96280
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	河田 慶太郎
論文題名 Title	Chronic hyperadiponectinemia induced by transgenic overexpression increases plasma exosomes without significantly improving glucose and lipid metabolism (遺伝子導入によるアディポネクチン過剰発現は糖脂質代謝に影響を与えずに、血中エクソソーム量を増加させた)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 To elucidate the overall effects of circulating exosomes, specifically, exosomes generated through the APN/T-cadherin system, we investigated the effects of transgenic (Tg) APN overexpression on glucose metabolism in mice. 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Methods: **Animal Model**: Transgenic mice with human APN full-length cDNA fused under the liver-specific serum amyloid P promoter. **Treatments**: Male Tg mice and their wild-type(WT) littermates were fed normal chow or a high-fat diet from 8 weeks of age for 6 weeks. Additionally, Streptozotocin (STZ) was intraperitoneally injected into the mice for evaluation of lipid metabolism. **Systemic Tests**: **Glucose Metabolism**: After fasting for the appropriate time, Oral glucose tolerance test (OGTT), insulin tolerance test (ITT) and pyruvate test were conducted. **Lipid Tolerance Test**: After fasting for the appropriate time, then orally administered intralipid, and their triglyceride contents in plasma were measured. **Quantitative RT-PCR**: Total RNA isolation from the liver and cDNA synthesis were performed, followed by quantitative real-time PCR. The results were normalized to mouse RPLP0 mRNA levels. **Adiponectin ELISA**: Serum mouse and human APN levels were measured using specific ELISA kits. **Plasma Exosome Isolation and Analysis**: Exosome isolation from mouse plasma was performed using two methods - nanoparticle tracking analysis and a combination of polymer-based precipitation and ultracentrifugation. Results: Mouse APN as well as human APN in blood was increased in hAPN Tg mice. hAPN Tg mice had increased amounts of mouse APN in blood, mainly HMW. hAPN Tg mice showed no changes in mouse APN mRNA and protein levels and HMW distribution in subcutaneous adipose tissue. hAPN Tg mice had increased levels of the blood exosome-associated proteins Alix, Tsg101 and Syntenin. hAPN Tg mice had an approximately 1.5-fold increase in blood exosome levels. Body weight gain in hAPN Tg mice on a high-fat diet was equivalent to that in WT mice. Blood glucose trends after oral glucose loading in the high-fat diet model were equivalent between hAPN Tg and WT mice. Blood glucose trends after insulin and pyruvate loading in the high-fat diet model were also equivalent between hAPN Tg and WT mice. Lipid tolerance tests in the high-fat diet model showed higher triglyceride peak values in hAPN Tg mice. hAPN Tg mice were equivalent to WT and hAPN Tg mice in terms of blood glucose elevation after STZ administration. In the STZ-induced insulin depletion model, blood lipids and metabolites in hAPN Tg mice were also equivalent to those in WT mice in response to the lipid tolerance test. 〔総 括(Conclusion)〕 Chronic hyperadiponectinemia induced by transgenic overexpression increases plasma exosomes without significantly improving glucose and lipid metabolism	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		河田 慶太郎
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 下おけ-2p
	副 査	大阪大学教授 織田 順
	副 査	大阪大学教授 宮川 繁
論文審査の結果の要旨		
本研究は、ヒトアディポネクチン（ヒトAPN）を肝臓で過剰発現するマウス（ヒトAPN Tgマウス）を用いて、血中APN濃度および多量体評価、脂肪組織でのAPN産生、血中エクソソーム量、および糖脂質代謝への影響を検討したものである。これまで細胞実験および一過性に血中APN濃度を増加させた動物実験においてエクソソームが増加し、細胞保護的・臓器保護的に作用することが報告されていたが、恒常的にAPNを増加させた際の変化は不明であった。 本研究は、血中のヒト及びマウスAPNの両者が増加していること、さらにゲル濾過による検討で、増加したマウスAPNは多量体を中心であることを明らかとした。また、ウェスタンブロッティングによるエクソソーム関連タンパクの評価、単粒子解析による粒子径と粒子濃度の測定により、ヒトAPN Tgマウスにおける血中エクソソーム量が約1.5倍に増加することを示した。 糖代謝に関しては、経口糖負荷試験、インスリン負荷試験、ピルビン酸負荷試験を用いて評価したが、明らかな影響はみられなかった。脂質代謝に関しては、高脂肪食負荷およびインスリン枯渇モデルにより評価した結果、明らかな影響は見られなかった。 本研究は恒常的なAPN増加が、糖脂質代謝に影響を与えることなく血中エクソソーム量を安定的に増加させられることを示した初めての報告であり、APNによる臓器保護効果を理解するうえで重要な知見であると考えられる。従って、学位に値するものと認める。		