

SP4-3

アディポサイトカインによる心血管保護作用

名古屋大学大学院医学系研究科分子循環器病学

大橋 浩二

近年、脂肪組織は単なるエネルギーの貯蔵臓器ではなく様々な生理活性物質を分泌する内分泌臓器であることが明らかとなってきている。これらの生理活性物質はアディポサイトカインもしくはアディポカインと総称されており、その多くが TNF- α や IL-6 等のように炎症を惹起しメタボリックシンドロームの病態に促進的に働いている。一方、アディポネクチンはむしろ抗炎症に働き、メタボリックシンドロームの病態に防御的に働くことが明らかとなってきている。アディポネクチンは2型糖尿病や脂質代謝異常に防御的に働くのみならず、心臓梗塞、心肥大、高血圧、腎障害、血管内皮障害にも直接的な保護作用を有することを我々や他のグループが報告してきた。今回はアディポネクチンの内皮保護作用と、新たなアディポサイトカインの探索において見出したアディポネクチンのパラログである Clq/TNF-related protein-9 (CTRP-9) の心臓虚血再灌流障害に対する心保護作用を中心に紹介する。

肥満、動脈硬化の病態においては血管内皮機能が低下し、血管新生能が低下している。アディポネクチンは肥満、動脈硬化においてその血中濃度が低下することが明らかとなっており、アディポネクチンが血管内皮保護作用を有するとの仮説のもとで研究を行った。アディポネクチン欠損マウスに下肢虚血モデルを作成したところコントロールの野生型マウスに比べて有意に血流改善が障害されており、アデノウイルスによるアディポネクチンの補充によりこの血流障害は野生型マウスと同程度まで回復した。培養血管内皮細胞 (HUVEC) において、アディポネクチン蛋白の添加によりマトリゲル上での管様形成や、遊走能が促進され、アポトーシスは抑制された。アディポネクチンのこれらの血管内皮保護作用は AMP キナーゼ -Akt-eNOS パスウェイ、PI3 キナーゼ -Akt-COX-2 パスウェイの独立した2つのシグナルを介していることが明らかとなった。

次に今回新奇アディポサイトカインとして CTRP-9 を見出し、心臓虚血再灌流障害に対する作用をアデノウイルスによる CTRP-9 過剰発現系を用いて検討した。CTRP-9 投与は心筋梗塞範囲を縮小し、心筋細胞のアポトーシスを減少させた。ラット胎児心筋細胞による *in vitro* の検討において、CTRP-9 の添加は AMP キナーゼのリン酸化を促進し、低酸素再酸素化による心筋細胞のアポトーシスを有意に低下させた。この AMP キナーゼのリン酸化はアディポネクチン受容体の AdipoR1 を介していることが siRNA を用いた検討により明らかとなった。

今回脂肪組織から分泌されるアディポネクチンと、そのパラログである CTRP-9 が直接的な心血管保護作用を有していることが明らかとなり、今後肥満と心血管病の関連においてアディポサイトカインの研究は益々重要になると考えられる。



大橋 浩二 (おおはし こうじ)

平成 9 年 大阪大学医学部卒
平成 9 年 大阪大学医学部附属病院 第2内科 研修医
平成 12 年 国立呉病院 循環器科 医員
平成 18 年 大阪大学大学院医学系研究科 医学博士
平成 18 年 りんくう総合医療センター 内科 副医長
平成 19 年 ボストン大学ワイタッカー心血管研究所 研究員
平成 22 年 名古屋大学大学院医学系研究科分子循環器学寄附講座 寄附講座助教